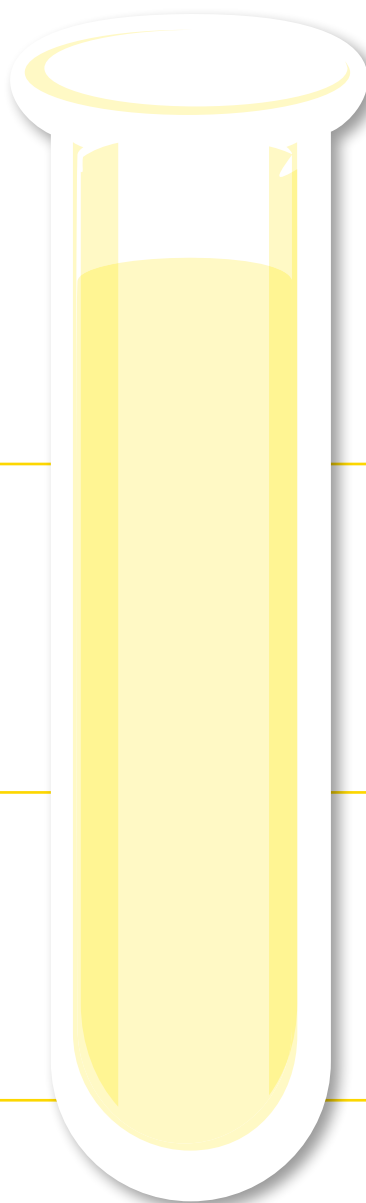


CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 73 N° 2 SEGON TRIMESTRE 2015



**Nalmefè:
Tractament de
la dependència
alcohòlica**

**Tractament de
la queratosis
actínica**

**Estrès i
alimentació**





FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA



h♥d♥nem tot contra la fam d'aquí

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

www.bancdelsaliments.org

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

Editorial	4
T. Casasín	
Farmacoteràpia	
PRINCIPALS CANVIS AL DOCUMENT DE CONSENS GeSIDA 2015	5
J. Frau , J. J. Machí, C. J. Parramón, M. J. Revilla, M. Arranz, N. Carrasco, E. Díaz-Munío, T. Casasín	
NALMEFÈ: UN NOU FÀRMAC PER AL TRACTAMENT DE LA DEPENDÈNCIA ALCOHÒLICA	11
M. Mensa, M. Rovira, J. M. Sotoca	
TRACTAMENT DE LA QUERATOSI ACTÍNICA I ALTRES CÀNCERS DE PELL NO MELANOMES	15
C. Ibáñez, C. Alerany, A. Coma	
Alimentació i nutrició	
Estrès i alimentació	23
M.T. Bovet, C. Pardo	
Innovadors	30
Vademecum Cultural	31

Vol. 73, núm. 2, abril-juny 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 Borrrell, 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 Q08660021.

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

El Col·legi és propietari del software, dels dissenys gràfics, dels dibuixos, les fotografies i de part dels continguts, exerceix els drets d'edició i té l'autorització dels autors dels articles per publicar-los i difondre'ls.

Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut

l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular.

El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten.

Tampoc garanteix que la web estigui lliure de virus informàtics i no es fa responsable dels danys i perjudicis en els sistemes informàtics per anomalies de funcionament per causes alienes a la seva voluntat, fortuïtes o de força major.

El Col·legi es reserva el dret de fer les modificacions de continguts, estructura, condicions d'accés i qualsevol altra de qualsevol índole sense avis previ.

El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de terceres persones. L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

Tomàs Casasín i Edo

En aquest editorial tractaré tres temes que hem viscut els darrers mesos i que han estat comentats en els mitjans de comunicació i en les converses entre companys farmacèutics.

Per començar, en els darrers mesos sembla que tot vagi en contra de la farmàcia assistencial. Les grans dificultats de CatSalut per pagar les receptes que les farmàcies comunitàries dispensen a la població, que fan que el deute pendent augmenti i posen en perill la viabilitat econòmica d'algunes. El moment econòmic pel qual passa l'Estat espanyol més la situació política catalana amb l'aposta per la consecució de l'Estat propi, farà que aquest tema quedi aparcat bona part de l'any.

En segon lloc, l'anunci que, l'any 2016, el Ministeri de Sanitat no convocarà places de l'especialitat de farmàcia hospitalària a causa del nou decret de la troncalitat i que en aquest moment s'elabora un nou programa de l'especialitat en el futur anomenada farmàcia hospitalària i atenció primària. Aquesta notícia ha fet estralls en l'entorn hospitalari i ha desencadenat un moviment important a les xarxes socials més la protesta i la condemna de la suspensió per part de societats científiques, col·legis de farmacèutics, vocalies d'hospital, Consejo general que, finalment, han portat el Ministeri a fer un pas enrere i retirar la notícia. Aquesta reacció contundent i la utilització massiva de twitter i facebook per parlar del tema, ens dona una idea de la importància de les xarxes socials per transmetre informació, sobretot quan afecta un col·lectiu jove com el dels residents i dels farmacèutics novells que preparen l'examen per tenir accés a la nova especialitat, entre nosaltres, FIR2016.

Per acabar, la notícia del nen d'Olot afectat per la diftèria a causa de la no vacunació en el seu moment ha tornat a obrir el debat sobre la vacunació o la no vacunació dels infants i també, per què no?, de la revacunació de l'individu adult.

Sense pretendre entrar en cap discussió sobre la necessitat o no de vacunació, no exempta d'efectes adversos greus però que només s'han produït en molts pocs casos, sembla que no hi ha dubtes del fet que vacunar tota la població és el millor mètode per eradicar malalties com la verola i la poliomièlitis. Per tant, crec que és important defensar la vacunació de la població amb totes aquelles vacunes marcades al calendari vacunal.

Aquest debat únicament es pot entendre en aquelles vacunes no incloses en el calendari per decisió expressa dels departament de salut pública de les diferents comunitats autònomes sobre la base de criteris d'incidència de certes malalties i dubtes en la cobertura de totes les soques dels gèrmens que pretenen cobrir com és el cas del virus del papil·loma o de la mateixa grip.

Per acabar, podem afirmar que continuarà el sistema precari de finançament públic de la farmàcia comunitària, es mantindrà la convocatòria de la pretesa congelació de les places FIR 2016 i que la necessitat de vacunació obligatòria dels infants es replantejarà i se'n reforçarà la necessitat i l'eficàcia.

FARMACOTERÀPIA

Principals canvis al document de consens GeSIDA 2015

J. Frau, estudiant de la Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

J. J. Machí, facultatiu especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Viladecans.

C. J. Parramón, estudiant de la Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

M. J. Revilla, tècnica de laboratori, Hospital Viladecans.

M. Arranz, tècnica de laboratori, Hospital Viladecans.

N. Carrasco, facultativa especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Viladecans.

E. Díaz-Munío, facultativa especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Viladecans.

T. Casasín, cap del Servei de Farmàcia, Hospital Viladecans.

Per entendre els canvis produïts en els documents de consens sobre el tractament del VIH/SIDA és important resumir breument la història i l'evolució del tractament antiretroviral (TAR).

A principi de la dècada dels vuitanta, la recerca de tractaments contra el VIH/SIDA no havia donat cap resultat òptim. Quan el retrovirus va ser identificat, els investigadors van cercar fàrmacs que actuessin a nivell de la transcriptasa inversa (ITIAN) i en anys posteriors, contra la proteasa viral (IP). En un moment d'aprovació continuada de fàrmacs va aparèixer una nova família: els inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINN) que van facilitar les preses i van ser alternatives als IP.^{1,2}

D'aquesta manera, l'any 1995 es va començar a parlar d'un tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) com avui el coneixem, que presentava la combinació de dos ITIAN amb un tercer fàrmac i aconseguia reduir la carga viral i augmentar el nombre de limfòcits.

Les resistències observades en aquests fàrmacs van estimular el desenvolupament de noves famílies i actualment hi ha aprovats diversos antiretrovirals que actuen com a inhibidors de l'entrada (IE) (enfurvitida i maraviroc) i tres inhibidors de la integrasa (II) (raltegravir, dolutegravir i elvitegravir).^{3,4} Així, els diferents fàrmacs del tractament del VIH/SIDA es classifiquen en cinc grups terapèutics que han anat apareixent des del descobriment del virus.

Gràcies al llarg camí recorregut s'han aconseguit tractaments eficaços amb toxicitat mínima i interac-

cions que permeten el tractament de llargs períodes de temps; d'aquesta manera, a dia d'avui, la corba de supervivència de pacients sans comparada amb la de pacients infectats és pràcticament la mateixa, és a dir, la infecció per VIH i la progressió a SIDA ja es considera una patologia crònica.

OBJECTIUS

El principal és mostrar els canvis més destacables en el document de consens GESIDA/PNS del 2015 amb relació al del 2014, mitjançant la revisió i la comparació d'ambdós documents i analitzar les causes d'aquest canvis.

MATERIAL I MÈTODES

La metodologia d'aquest treball ha estat una revisió bibliogràfica a partir de documents de consens, guies clíniques, articles i dades relacionades amb l'actualització del tractament del virus de la immunodeficiència humana (VIH).

Com a referència del document de consens GeSIDA/PN (grupo de estudio del SIDA/Plan Nacional) s'ha utilitzat el tractament antiretroviral en adults infectats pel virus de la immunodeficiència humana 2015 i la del 2014.

Per simplificar el desenvolupament de l'estudi ens centrem en les pautes de tractament utilitzades en pacients adults naïf i comparem les diferències entre el document de consens de 2015 i el de l'any anterior. El text només fa referència als fàrmacs que apareixen en aquests documents.

A continuació mostrem les abreviatures internacionalment utilitzades per anomenar famílies i fàrmacs

Taula 1. Abreviatures de famílies i fàrmacs

Fàrmac	Abreviatura	Família
Tenofovir	TDF	ITIAN ^a
Emtricitabina	FTC	ITIAN ^a
Abacavir	ABC	ITIAN ^a
Lamivudina	3TC	ITIAN ^a
Efavirenz	EFV	ITINN ^b
Rilpivirina	RPV	ITINN ^b
Nevirapina	NVP	ITINN ^b
Atazanavir / Ritonavir	ATV/r	IP/r ^c
Darunavir / Ritonavir	DRV/r	IP/r ^c
Lopinavir / Ritonavir	LPV/r	IP/r ^c
Raltegravir	RAL	INI ^d
Elvitegravir	EVG	INI ^d
Dolutegravir	DOLU	INI ^d
Cobicistat	COBI	potenciador
Ritonavir	RTV o r	potenciador

^aITIAN: inhibidors de la transcriptasa inversa. Anàlegs de nucleòsids o nucleòtids; ^bITINN: inhibidors de la transcriptasa inversa no nucleòsids; ^cIP/r^c: inhibidors de la proteasa potenciat amb ritonavir (RTV); ^dINI^d: inhibidors de la integrasa; potenciadors: RTV o r; Ritonavir i COBI: cobicistat.

antiretrovirals (taula 1).

RESULTATS I DISCUSSIÓ

Els fàrmacs antiretrovirals (FAR) disponibles en aquest moment es classifiquen en funció de l'etapa del cicle replicatiu del VIH sobre la qual actuen. En la figura 1 podem veure aquesta classificació i la diana terapèutica sobre la qual actuen. El tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) actua de manera combinada en diferents dianes virals.

L'aparició de noves dianes terapèutiques ha permès estudiar i desenvolupar fàrmacs nous i grups farmacològics entre els quals convé destacar els apareguts en els últims anys. El març del 2013, l'AEMPS va aprovar el segon fàrmac de la família dels inhibidors de la integrasa (II); elvitegravir, amb el segon potenciador utilitzat; cobicistat.⁵ Elvitegravir necessita la potenciació de cobicistat per augmentar la concentració i l'absorció i permetre ser administrat una vegada al dia coformulat amb tenofovir i emtricitabina en forma d'STR (Single Tablet Regimen). L'inconvenient més destacat és la toxicitat additiva a nivell renal de tenofovir i cobicistat.^{4,6}

L'últim principi actiu aprovat el novembre del 2013 i ja comercialitzat a Espanya pertany a la família dels

inhibidors de la integrasa II i és el denominat dolutegravir (DTG).⁵ El dolutegravir no necessita ser potenciat per cobicistat, que augmenta la toxicitat renal i la posologia és d'una presa diària.^{6,7} Pels avantatges que presenta, aquest fàrmac va ser comercialitzat a finals del 2014⁸ i gràcies als estudis clínics ja s'inclou com a tractament d'elecció en el document de consens de GeSIDA/Pla nacional sobre la SIDA del 2015.⁶

Dolutegravir ressalta especialment per una eficàcia alta, una barrera genètica elevada, una incidència d'efectes adversos baixa, un grau baix d'interaccions, una administració còmoda una vegada al dia sense restriccions dietètiques i la disponibilitat en forma d'STR (abacavir/lamivudina/dolutegravir) a partir de juny del 2015, que ha canviat substancialment la forma d'abordar el tractament antiretroviral en pacients naïfs.^{6,7} Tots aquests avantatges han provocat un important canvi en la forma d'iniciar tractament en aquest tipus de pacients i són el punt central de la discussió.

A l'hora de comparar les recomanacions del 2015 amb les del 2014, és important destacar que no han variat les referents al moment d'iniciar TAR en pacients naïfs (sense TAR previ).

En canvi, quan comparem les recomanacions del 2015 amb les del 2014 referents a quins fàrmacs utilitzar per iniciar el TAR, apareixen les primeres discrepàncies. Per això hem de tenir en compte que tenim combinacions de FAR que bloquegen de forma duradora la replicació viral en plasma i teixit limfàtic i permeten la restauració, almenys parcial, del sistema immunològic. Amb la majoria d'aquestes combinacions es pot aconseguir una càrrega viral plasmàtica (CVP) inferior a 50 còpies/ml (indetectabilidad) en més del 70% dels casos a les 48 setmanes. Quant a la combinació d'antiretrovirals que es recomana utilitzar, el tractament d'elecció en el moment actual consisteix a combinar almenys tres fàrmacs que incloguin dos ITIAN (TDF+ FTC o ABC+3TC) associats a un tercer fàrmac: un ITINN o un IP/r o un INI.^{6,8}

Els documents de consens tenen en comú la classificació de les diferents combinacions terapèutiques segons combinacions preferents, alternatives o altres

pautes.^{6,8}

Els documents de consens de GeSIDA/Pla Nacional sobre la SIDA indiquen les combinacions de TAR d'inici recomanades en pacients naïfs segons el tercer fàrmac combinat amb 2 ITIAN i classifiquen segons la taula 2 (document consens 2014 i document consens 2015 amb els seus respectius assajos clínics).^{6,8}

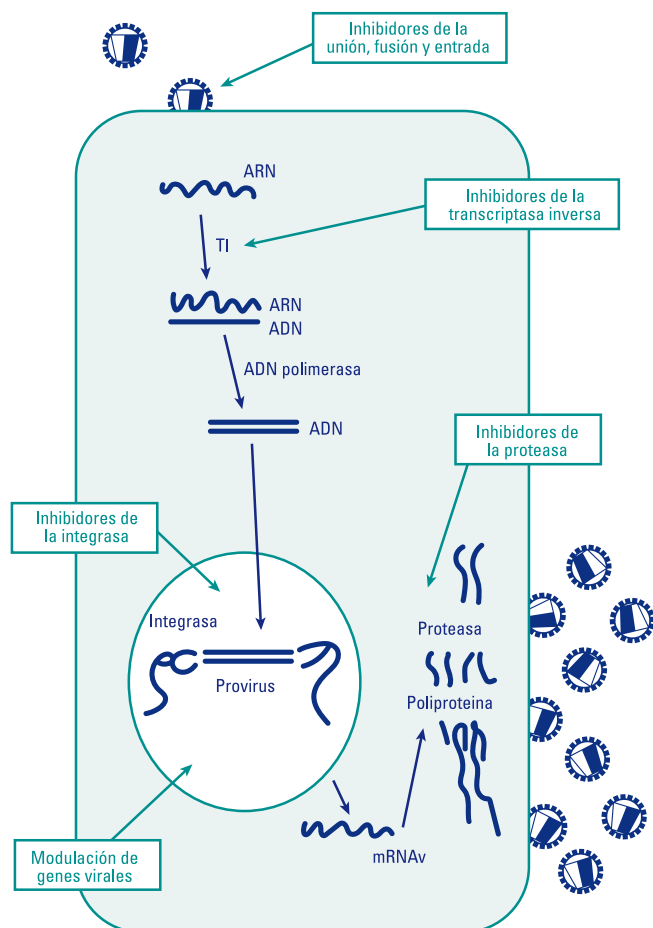
En fer la comparativa entre tots dos documents (taula 2), veiem amb l'elecció de quins fàrmacs s'ha de començar el TAR es van basar els documents del 2014 i del 2015 en els mateixos estudis citats anteriorment encara que el del 2015 incloïa estudis de bi-teràpia que van demostrar no inferioritat amb relació de la triple teràpia amb la qual es van comparar;^{6,8} això fa que en les recomanacions de 2015 es plasmin més opcions terapèutiques.⁶

En el cas de la majoria dels fàrmacs considerats

tercer fàrmac com a pauta preferent l'any anterior, passen a ser considerats alternatives en el 2015. Aquest fet ha provocat molta discussió entre els experts. Només s'han mantingut en aquest grup els únics considerats preferents d'aquest any; tres combinacions de 2 ITINN+1 INI en les quals cal destacar DTG. L'INI DTG considerat com a preferent en aquesta última actualització ha demostrat l'eficàcia superior davant d'EFV i DRV/r i no inferioritat respecte a RAL.^{6,8} Presenta més gran barrera genètica⁶ (quan es necessiten un gran nombre de mutacions per induir resistència i perdre eficàcia)⁹ dins del seu grup terapèutic, però menor que els IP/r que són els que major barrera genètica tenen.

Les recomanacions del 2014 ja donaven importància al fet de classificar com a pauta preferent o alternativa, la comoditat o l'existència d'una presenta-

Figura 1. Cicle replicatiu del VIH. Dianes terapèutiques i grups de fàrmacs.



1. Inhibidores de la entrada (IE)
Inhibidores de la fusión: Enfuvirtida.
Inhibidores del correceptor CCR5
Maraviroc (tropismo viral No CXCR4).
2. Inhibidores transcriptasa inversa análogos nucleosídicos (ITIAN): Zidovudina, Estavudina, Didanosina, Lamivudinam Emtricitabina, Abacavir, Tenofovir.
3. Inhibidores de la transcriptasa análogos No nucleosídicos (ITINN):
Efavirenz, Nevirapina, Etravirina, Rilpivirina.
4. Inhibidores de la integrasa (II):
Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir.
5. Inhibidores de la proteasa:
Lopinavir, Saquinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Tipranavir, Darunavir.

ció coformulada com a STR.⁸ Combinacions de tres principis actius en un comprimit únic i d'administració una vegada al dia, els més destacables dels quals són Atripla® (TDF/FTC/EFV), Eviplera® (TDF/FTC/RPV) i Stribild® (TDF/FTC/COBI/EVG). De fet, fins a 2015 han estat les pautes preferents.^{6,8} De la mateixa ma-

nera i tenint en compte l'adherència com a factor fonamental per arribar a l'objectiu de la supressió viral i a l'augment de limfòcits CD4, el juny de 2015 es comercialitzarà Triumeq® (ABC/3TC/DTG), la primera combinació com a pauta preferent però coformulada com a STR en un comprimit únic, una vegada al dia³

Taula 2. Combinacions de TAR d'inici recomanades i estudis clínics que les avalen (Document consens 2014 i Document consens 2015).^{6,8}

3r fàrmac	Pauta 2014	Assajos clínics	3r fàrmac	Pauta 2015	Assajos clínics
	Preferents				
ITINN	TDF/FTC/EFV	STaR ¹² Echo ¹³ Thrive ¹⁴ ACTG 5202 ¹⁵ GS-US-236-0102 ¹⁶ Startmrk ¹⁷ Single ^{18,19}	INI	ABC/3TC+DTG	Single ^{18,19} Flamingo ²⁵ Spring-2 ²⁶
	TDF/FTC/RPV	STaR ¹² Echo ¹³		TDF/FTC+DTG	Spring-2 ²⁶ Flamingo ²⁵
IP/r	TDF/FTC+ATV/r	Arten ²⁰ ACTG 5257 ²¹ ACTG 5202 ¹⁵ Castle ²² GS-US-236-0103 ²³		TDF/FTC+RAL	Spring-2 ²⁶ Startmrk ¹⁷ ACTG 5257 ²¹
	ABC/3TC+ATV/r	ACTG 5202 ¹⁵			
	TDF/FTC+DRV/r	Artemis ²⁴ ACTG 5257 ²¹ Flamingo ²⁵			
INNI	ABC/3TC+DTG	Single ^{18,9} Flamingo ²⁵ Spring-2 ²⁶			
	TDF/FTC+DTG	Flamingo ²⁵ Spring-2 ²⁶			
	TDF/FTC/EVG/COBI	GS-US-236-0102 ¹⁶ GS-US-236-0103 ²³			
	TDF/FTC+RAL	Spring-2 ²⁶ Startmrk ¹⁷ ACTG 5257 ²¹			
	ABC/3TC+RAL	Spring-2 ²⁶			
Alternatives					
ITINN	ABC/3TC+EFV	2NN ²⁷	ITINN	TDF/FTC/RPV	STaR ¹² Echo ¹³
IP/r	TDF/FTC/RPV	STaR ¹² Echo ¹³		TDF/FTC/EFV	STaR ¹² Echo ¹³ Thrive ¹⁴ ACTG 5202 ¹⁵ GS-US-236-0102 ¹⁶ Startmrk ¹⁵ Single ^{18,19}
	ABC/3TC+DRV/r	Flamingo ²⁵	INI	TDF/FTC/EVG/COBI	GS-US-236-0102 ¹⁶ GS-US-236-0103 ²³
	TDF/FTC+LPV/r	Artemis ²⁴ Heat ²⁸ Castle ²¹		ABC/3TC+RAL	Spring-2 ²⁶
	ABC/3TC+LPV/r	Heat ²⁸	IP/r	TDF/FTC+DRV/r	Artemis ²⁴ ACTG 5257 ²¹ Flamingo ²⁵
				TDF/FTC+ATV/r	Arten ²⁰ ACTG 5257 ²¹ ACTG 5202 ¹⁵ Castle ²² GS-US-236-0103 ²³
				ABC/3TC+ATV/r	ACTG 5202 ¹⁵
			Altres pautes possibles		
			ITINN	ABC/3TC+EFV	2NN ²⁷
				TDF/FTC+NVP	2NN ²⁷ Arten ²⁰
			IP/r	ABC/3TC+DRV/r	Flamingo ²⁵
				TDF/FTC+LPV/r	Artemis ²⁴ Heat ²⁸ Castle ²²
				ABC/3TC+LPV/r	Heat ²⁷
				3TC+LPV/r	Gardel ²⁹
				RAL+DRV/r	Neat 01 ³⁰
				RAL/LPV/r	Progress ³¹

que facilitarà encara més l'adherència del pacient.

El compliment del tractament en pacients crònics ha de ser pràcticament perfecte per obtenir la màxima efectivitat i, en conseqüència, l'objectiu del tractament que en aquest cas és la supressió viral, minimitzar el desenvolupament de resistències i, en definitiva, evitar les complicacions derivades de la immunosupressió. No és suficient aconseguir una bona adherència, sinó, mantenir-la en el temps és essencial.^{6,10}

CONCLUSIONS

Hi ha canvis rellevants en l'actualització del TARV segons les recomanacions fetes el 2015 per experts de GeSIDA i el Pla Nacional sobre la Sida en pacients adults naïve a causa de la recent aparició d'estudis nous i nous fàrmacs que han proporcionat pautes noves en el tractament d'inici en pacients naïve (sense TAR previ).

L'aparició del dolutegravir, un inhibidor de l'integrasa (INI) amb alta eficàcia, barrera genètica elevada, baixa incidència d'efectes adversos, amb grau d'interaccions, administració còmoda una vegada al dia sense restriccions dietètiques, ha canviat substancialment la forma d'abordar el TAR en aquests pacients.

Els nous inhibidors de l'integrasa han provocat un canvi en el paradigma del TARV en el pacient naïf en

mantenir l'eficàcia amb més seguretat i menys interaccions. De fet, el tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) format per dos inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòtids (ITIAN) més un tercer fàrmac ha estat considerat com a preferent als inhibidors de l'integrasa (consens 2015) i ha desplaçat els anàlegs no nucleòtids (ITINN) i els inhibidors de la proteasa potenciat (IP/r) (consens 2014).

Es dona més valor a l'existència de coformulacions, especialment d'STR (single tablet regimen). De fet, les recomanacions del 2014 ja donaven importància al fet de classificar com a pauta preferent o alternativa la comoditat o l'existència d'una presentació coformulada com a STR de combinacions de tres principis actius en un comprimit únic i d'administració una vegada al dia, les més destacables de les quals són: Atripla® (TDF/FTC/EFV), Eviplera® (TDF/FTC/RPV) i Stribild® (TDF/FTC/COBI/EVG). De fet fins a 2015 han estat les pautes preferents.

En aquest sentit, i assignant importància a l'adherència com a factor fonamental per arribar a l'objectiu de la supressió viral i a l'augment de limfòcits CD4, el juny del 2015 es comercialitzarà Triumeq® (ABC/3TC/DOLU), la primera combinació com a pauta preferent en 2015 però coformulada com a STR en un comprimit únic, una vegada al dia, que facilitarà encara més l'adherència del pacient.

BIBLIOGRAFIA

1. Kent A, Sepkowitz, MD. AIDS- the first 20 years of aids. N Eng J Med. 2001 Jun 7;344(23):1764-72.
2. Grupo de trabajo sobre el tratamiento del VIH [sede web]. Barcelona; 2011 [consulta: abril 2015]. Breve historia de tratamiento de VIH [aproximadament 3 pantalles]. Disponible a: http://gtt-vih.org/actualizate/lo_mas_positivo/Imp50/breve_historia_del_tratamiento_del_vih
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [lloc web]. Madrid; 2015 [consulta: abril 2015]. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
4. Garrido C, De Mendoza C, Soriano V. Resistencia a los inhibidores de la integrasa. Enferm Incc Microbiol Clin. 2008; 26 (Suppl 12):40-6.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletines mensuales de la AEMPS [lloc web]. Madrid; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [consulta: març-abril 2015]. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletin-Mensual/home.htm>
6. GeSIDA [lloc web]. Madrid. Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) y Plan Nacional sobre el Sida (PNS); 2015 [febrer 2015]. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualizació 2015) [101 pàg.]. <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclnicas/2015/gesida-guiasclnicas-2015-tar.pdf>
7. Ministerio de Sanidad, Igualdad y Servicios Sociales [lloc web]. Madrid; Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 17 de març de 2015 [consulta: abril 2015]. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dolutegravir (Tivicay®) [6 pàgines]. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dolutegravir-tivicay.pdf>
8. GeSIDA [lloc web]. Madrid. Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) y Plan Nacional sobre el Sida (PNS); 2014 [febrer

- 2015]. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualizació 2014) [117 pàgines]. Disponible a: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
9. Afani A, Gallardo AM. Resistencia a la terapia antirretroviral en la infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev chil infectol.* [revista a Internet]. 2011 [accés 9 maig del 2015]; 28(5):561-69. Disponible a: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182011000600011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000600011>.
 10. Machi JJ, Arranz M, Revilla MJ, Pous M, Carrasco N, Javaloyas M, et al. Valoració de l'adherència al tractament antiretroviral mitjançant la combinació de dos mètodes i la relació amb la càrrega viral. *Circ Farm.* 2011;69(1):29-34.
 11. López-Aldeguer, J, Aguirrebengoa, K, Arribas, JR, Esté, JA, Kindelán, JM. Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(Supl.2):25-32.
 12. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2014;28:989-97.
 13. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:238-46.
 14. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378:229-37.
 15. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009;361:2230-40.
 16. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:e118-20.
 17. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:77-85.
 18. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807-18.
 19. Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, Florence E, Portilla J, Walmsley S, et al. Abacavir/lamivudine is superior to efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV subjects: 144-week results-SINGLE (ING114467). 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington DC, USA.
 20. Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther.* 2011;16:339-48.
 21. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:461-71.
 22. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008;372:646-55.
 23. Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:e121-4.
 24. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoeckl A, Supparatpinoy K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14:49-59.
 25. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383:2222-31.
 26. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381:735-43.
 27. van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, Gazzard B, Chan P, Raffi E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med.* 2004;1:e19.
 28. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009;23:1547-56.
 29. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:572-80.
 30. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384:1942-51.
 31. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29:256-65.

FARMACOTERÀPIA

Nalmefè: Un nou fàrmac per al tractament de la dependència alcohòlica

M. Mensa, farmacèutica resident, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

M. Rovira, farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut de l'Eixample.

J. M. Sotoca, farmacèutic especialista en Farmàcia Hospitalària Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut de l'Eixample.

L'alcoholisme, un problema de salut pública

El consum excessiu d'alcohol és un problema de salut pública que comporta una gran morbiditat i mortalitat a la nostra societat. Sense anar més lluny, segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), l'any 2012, uns 3,3 milions de defuncions (el 5,9% del total mundial) i 139 milions d'anys de vida ajustats per discapacitat (el 5,1% de la càrrega mundial de malalties i lesions) van ser atribuïts al consum d'alcohol.

A més, el consum d'alcohol està associat al risc de desenvolupar trastorns mentals, cirrosi hepàtica, alguns tipus de càncer i malalties cardiovasculars, traumatismes derivats de la violència, accidents de trànsit i malalties infeccioses com la tuberculosi i la sida.

A part de les implicacions sanitàries, el consum nociu d'alcohol també té conseqüències socioeconòmiques importants.¹

Diagnòstic de la dependència alcohòlica

El diagnòstic de consum ocasional, abús i dependència de l'alcohol es fa segons els criteris DSM (Manual de Diagnòstic i Estadística de l'Associació Americana de Medicina), la versió vigent del qual és la quarta revisada (DSM IV-TR).

Es considera que hi ha abús d'alcohol quan es compleixen un o més d'un dels següents criteris durant un any (sempre i quan no hagin format part de criteris per a la dependència): incompliment d'obligacions de la feina, de casa, etc., a causa del consum recurrent d'alcohol, consum continuat en situacions en què fer-ho és físicament perillós, consum reiterat tot i tenir problemes socials o interpersonals per raó de la droga o tenir problemes legals a causa d'aquesta.

La dependència alcohòlica (DA) es defineix com la patologia que compleix si més no tres dels criteris següents en l'últim any: tolerància, abstinència, pèrdua del control del consum d'alcohol, disminució del temps dedicat a les activitats socials, laborals o recreatives, persistència del consum

tot i ser conscient dels problemes psicològics o físics relacionats derivats i destinar molt temps a aconseguir la droga, a consumir-la, a recuperar-se dels efectes, etc.^{2,3}

Tractament farmacològic de la deshabituació alcohòlica

Tot i la gran prevalença de la DA, no està del tot definit com combatre-la. D'una banda, la patologia està infradiagnosticada, possiblement per l'estigmatització que comporta, i de l'altra també està infratractada, possiblement per la voluntat de molts pacients de no ser abstinentes del tot.⁵ Tampoc està clar quin és el moment idoni per iniciar el tractament farmacològic.

El ventall de medicaments disponible és limitat, fins fa poc tan sols hi havia tres fàrmacs aprovats per l'Agència Europea del Medicament (EMA) i la Food and Drug Administration (FDA) per al tractament de la DA: el disulfiram, l'alcamprosats i la naltrexona oral (els injectables de naltrexona d'alliberament prolongat només estan aprovats per la FDA⁶). Aquests fàrmacs estan indicats per aconseguir i mantenir l'abstinència completa de l'alcohol. El 2010, l'EMA va reconèixer com a vàlida la reducció del consum d'alcohol com un objectiu en el desenvolupament de fàrmacs per combatre la DA^{5,6} i el 2013 va aprovar el primer fàrmac indicat per a reduir el consum d'alcohol en pacients amb DA, el nalmefè.

NALMEFÈ (Selincro®)

Mecanisme d'acció

El nalmefè és un fàrmac antagonista dels receptors μ i δ , com la naltrexona, i actua disminuint la recompensa associada al consum d'alcohol.⁷

El consum d'alcohol estimula l'alliberament endogen d'opiacis que en unir-se als receptors μ i δ augmenten l'alliberament de dopamina en la zona mesolímbica i proporcionen els efectes de recompensa i reforç positiu de l'alcohol.

El nalmefè també té activitat agonista parcial sobre els receptors κ . No es coneix exactament el paper que juga en

el sistema dinorfina/receptor kappa (DYN/KOR) sobre el consum d'alcohol, però es creu que la hiperactivitat d'aquest sistema podria ser la responsable del reforç negatiu d'aquest en les persones amb dependència alcohòlica. Al ser un agonista parcial, nalmefè podria actuar com a antagonista funcional, limitar la hiperactivitat DYN/KOR i reduir el consum d'alcohol.⁸

Indicació

Nalmefè és el primer fàrmac amb indicació aprovada per a pacients amb DA que presenten un nivell de consum de risc (NCR) alt que té com a finalitat reduir el consum d'alcohol.

Abans de començar el tractament el pacient ha de fer una primera visita mèdica per avaluar l'estat clínic, la DA i el nivell de consum d'alcohol. Durant les dues setmanes següents ha de registrar les consumicions d'alcohol i en la pròxima visita, podrà començar a prendre nalmefè si manté un NCR alt (>60g/dia els homes i >40g/dia les dones). El tractament farmacològic ha d'anar acompanyat d'una intervenció psico-social mantinguda, destinada a incrementar l'adherència i a reduir el consum d'alcohol. A més, s'ha d'avaluar amb regularitat la resposta del pacient al tractament i la necessitat de mantenir-lo. El tractament no s'hauria d'iniciar si el pacient presenta símptomes físics d'abstinència ni si requereix una desintoxicació immediata.^{7,9}

Posologia

Nalmefè es pren a demanda quan el pacient percep un risc anticipat de consum d'alcohol, n'ha d'ingerir un comprimit de 18 mg (màxim un al dia) via oral, 1-2 hores abans del consum.

Advertències i contraindicacions

Si es pren de manera simultània amb agonistes opiacis (com alguns antitussígens i antigripals, antidiarreïcs i analgèsics opiacis), podria ser que el pacient deixés de beneficiar-se

dels efectes dels fàrmacs. Aquest medicament està contraindicat en pacients que prenguin analgèsics opiacis, addicte o amb símptomes aguts d'abstinència a opiacis. També està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica greu, insuficiència renal moderada/greu i en pacients amb història recent de síndrome d'abstinència alcohòlica aguda.⁷

Eficàcia clínica

Es van dur a terme tres estudis que van constituir la base perquè l'EMA aprovés el fàrmac: dos assaigs clínics de fase III, multicèntrics, doble cec, aleatoritzats (1:1) i controlats amb placebo (ESENSE 1¹⁰ i ESENSE 2¹¹) de sis mesos de durada i un de seguretat i tolerabilitat d'un any (SENSE).¹²

L'eficàcia de nalmefè es va avaluar valorant la diferència en el consum d'alcohol entre la visita inicial i després de sis mesos de tractament, utilitzant dues variables co-primàries d'eficàcia:

- Nombre de dies de consum excessiu (DCE) per mes, definint DCE com el consum de ≥ 60 g/dia d'alcohol pur els homes i ≥ 40 g/dia les dones.
- Consum d'alcohol total (CAT), definit com la mitjana del consum d'alcohol diari en g/dia durant un mes.

Els pacients inclosos als estudis eren adults diagnosticats de DA segons els criteris DSM-IV-TR. No s'hi van incloure els pacients amb antecedents de delirium tremens, al·lucinacions, convulsions, patologies psiquiàtriques significatives, alteracions de la funció hepàtica o amb símptomes d'abstinència.

L'estudi ESENSE 1 incloïa 604 pacients aleatoritzats a rebre nalmefè 18 mg a demanda (n = 306) o placebo (n = 298), juntament amb teràpia psicossocial. L'estudi ESENSE 2, de metodologia similar, incloïa 718 pacients, 360 en el grup placebo i 358 en el de nalmefè.

A l'inici de l'estudi, aproximadament el 80% dels pa-

Taula 1. Diferències en les variables co-primàries entre placebo i nalmefè en els dos estudis pivotals

	Població total		Subgrup pacients amb NCR alt	
	ESENSE 1	ESENSE 2	ESENSE 1	ESENSE 2
DCE (dies/mes)	-2.3 (-3.8; -0.9; p 0.002)	-1.7 (-3.1; -0.4; p 0.012)	-3.7 (-5.9; -1.5; p<0,001)	-2.7 (-5.0; -0.3; p 0,025)
CAT (g mitjana/dia)	-11.0 (-16.8; -5.1; p<0.001)	-4.9 (-10.6; 0.7; p 0.088)	-18.3 (-26.9; -9.7; p<0,001)	-10.3 (-20.2; -0.5; p 0.040)

Abreviacions: DCE, dies de consum excessiu; CAT, consum d'alcohol total

Taula 2. Anàlisi de responedors amb dades agrupades de pacients amb un NCR alt o molt alt

Resposta ^a	Placebo	Nalmefè	Odds ratio (IC 95%) i valor p
CAT R70 ^b	19.9 %	25.4 %	1.44 (0.97;2.13) p 0.067
0-4 DCE ^c	16.8 %	22.3 %	1.54 (1.02;2.35) p 0,040

a: els pacients que abandonen l'estudi es tracten com a no responedors b: reducció del CAT $\geq 70\%$ amb relació al valor basal al mes 6 (període de 28 dies) c: De 0 a 4 DCE/mes al mes 6 (període de 28 dies)

Taula 3. Cost del tractament

	Presentació	Pauta	PVP+iva
Naltrexona	50 mg envàs de 28 compr.	1 compr/dia	23,54 €
Nalmefè	18 mg envàs de 14 compr.	A demanda (màx. 1 compr/dia)	65,57 €

Preus extrets de BotPlus 2.0¹⁵

cients de l'ESENSE 1 i ESENSE 2 presentaven un NCR alt o molt alt i un 20% aproximadament tenia un NCR mitjà; això es traduïa en una mitjana d'aproximadament 20 DCE per mes (comptant 28 dies) i una mitjana de CAT d'entre 85 i 90 g/dia. Al cap de sis mesos en els dos estudis es va observar una reducció estadísticament significativa del nombre de DCE i CAT (veure taula 1). No obstant, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) van considerar aquestes diferències de poca magnitud i de rellevància clínica incerta sobre la població total.⁹

Entre la visita inicial i la de l'aleatorització, un 18% i un 33% dels pacients de l'estudi ESENSE 1 i ESENSE 2, respectivament, van experimentar una reducció en el nombre de DCE i CAT deguda a efectes no farmacològics. Per aquest fet, a posteriori es va proposar que la població objectiu fossin els pacients que mantinguessin un NCR alt o molt alt en el moment de l'aleatorització. Es va fer una anàlisi *post hoc*¹³ en aquest subgrup de pacients en la qual es va observar que l'efecte terapèutic de nalmefè era significativament més gran que l'efecte sobre la població total. El benefici incremental del nalmefè en els pacients amb un NCR alt o molt alt va ser de l'ordre de menys 3 DCE per mes i al voltant de 1-2 consumicions d'alcohol (10-20 g) menys per dia. (Veure taula 1)

Tot i que el CHMP va considerar que la magnitud de l'efecte de nalmefè encara era inconsistent i que la rellevància clínica no havia estat del tot aclarida, el fàrmac es va aprovar després que especialistes en l'àmbit de l'estadística i la psiquiatria valoressin si els resultats obtinguts eren estadísticament significatius i clínicament rellevants.⁹

En els estudis ESENSE 1 i 2, la proporció de pacients que van abandonar va ser superior en el grup de nalmefè (48% i 36% respectivament) que en el grup placebo (26% i 30%). Els autors van analitzar com influiria en els resultats d'eficàcia si els pacients que havien abandonat els estudis fossin considerats no responedors i tot i ser favorables a nalmefè, la reducció del CAT $\geq 70\%$ amb relació al valor basal al mes 6 (CAT R70) no va assolir significació estadística (veure taula 2).¹⁴

Perfil de seguretat

Pel que fa a efectes adversos, aquests van ser més freqüents en els pacients tractats amb nalmefè (74,7%) que en els que rebien placebo (62,7%).

Les reaccions adverses més freqüents com nàusees, marejos, insomni i cefalea van ser 3-4 vegades més freqüents en els pacients que prenien nalmefè (>10% d'aquestes reaccions van ser greus).

Tot i així, la majoria de les reaccions eren lleus o moderades, estaven relacionades amb l'inici del tractament i eren de curta durada.

Es van notificar casos d'estats de confusió, al·lucinacions i dissociació en el 2,9% dels pacients tractats amb nalmefè, prop de tres vegades més freqüent que en el grup placebo.⁹

Cost

Comparat amb la naltrexona, el tractament amb nalmefè és gairebé tres vegades més car si tenim en compte que el pacient en pren un comprimit un dia de cada dos que és la mitjana de consum en els assaigs pivotals. (Veure taula 3)¹⁴

Pros

- S'adapta a les persones que no volen/poden mantenir-se abstèmies.
- Rol actiu del pacient: participa, fixa l'objectiu i pren les decisions en conseqüència.
- Adreçat a un grup heterogeni de pacients, necessitat de personalitzar tractaments i objectius.⁸

Contres

- Criteris d'exclusió dels assaigs molt amplis, àmplia llista de medicaments concomitants no permesos.
- No està clar si els resultats de l'estudi es poden extrapolar als pacients que reben diferents formes o freqüències de suport psicològic.
- No hi ha dades d'utilització del fàrmac de més d'un any.
- Resultats obtinguts a partir d'informes dels pacients, un mètode considerat poc fiable.
- Manca d'estudis que avaluïn nalmefè versus compara-

dor actiu, com naltrexona.

Conclusions

Estem davant d'un canvi d'abordatge terapèutic en l'àmbit de la dependència alcohòlica. Fins ara, els pacients amb dependència moderada que acostumen a detectar els centres d'atenció primària, o bé no rebien atenció o bé se'ls oferia l'abstinència com a única alternativa terapèutica.¹⁶

Aquest nou fàrmac orientat a reduir el consum d'alcohol per disminuir els danys que causa, al ser fàcil maneig i tenir un perfil de seguretat acceptable¹⁷, podria ampliar el ventall de pacients que se'n beneficiessin.

Precisament, aquest ha estat un dels punts més polèmics. El fet que l'EMA hagi aprovat el fàrmac acceptant com a resultat d'eficàcia una reducció del consum d'alcohol per tractar la dependència alcohòlica quan, fins a aquest moment, només s'havien ac-

ceptat fàrmacs que ajudaven a mantenir l'abstinència.¹⁸⁻²⁰ L'objectiu de controlar el consum d'alcohol ha estat proposat per diversos països.⁸ Sense anar més lluny, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) suggereix que es pot proposar com a objectiu un control del consum d'alcohol si el pacient vol moderar-ne el consum en lloc d'aconseguir l'abstinència.²¹ Per contra, la FDA no va aprovar el fàrmac pel fet que aquest criteri de valoració indirecta no havia estat validat.

També es critica l'autorització del fàrmac concedida a partir d'una anàlisi de subgrups de dos estudis de sis mesos de durada que comprèn només una quarta part dels pacients i que als sis mesos faltaven gairebé la meitat de les dades del grup tractat amb nalmefè. Es considera que en aquest petit subgrup manquen massa dades i hi ha massa pacients perduts durant el seguiment.¹⁹

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Individual country profiles. [Accés el 26/01/2015]. Disponible a: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_2.pdf?ua=1
- 3-clics:Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut. [Actualitzat gener de 2014/Accés el 02/12/2014] Alcohol. Disponible a: <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=62>
- Fernández N. Genètica i drogues psicoestimulants: dependència de cocaïna i consum d'èxtasi. Departament de genètica. Universitat de Barcelona. 2011. [Accés el 22/01/2015]. Disponible a: http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/84086/NFC_TESI.pdf;jsessionid=938F72A667A13F83DA11F2B3A1BA02AF.tdx1?sequence=1
- Organització Mundial de la Salut. Nota descriptiva N°34. Maig del 2014. [Accés el 26/01/2015]. Disponible a: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/>
- H.-J. Aubin, J.-B. Daepfen. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;133:15-29.
- Franck J i col. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(4):692-9.
- Ficha técnica Nalmefeno. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [Accés el 12/12/2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf
- Paille F, Martini H. Nalmefene: a new approach to the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse Rehabil*. 2014;8(5):87-94.
- European Public Assessment Report (EPAR) for Selincro®. EMEA/H/C/002583/0000. [Accés el 12/12/2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002583/WC500140326.pdf
- Van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Maan K, Gual A. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol*. 2014; 1-12.
- Maan K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene. *Biol Psychiatry*. 2013;73:706-713.
- Gual A, He Y, Torup L, Van Den Brink W, Maan K. A. Randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23:1432-1442.
- Van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Maan K, Gual A. Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies. *Alcohol and Alcoholism*. 2013;43(5): 570-578.
- Servizio Galego de Saúde. Boletín de evaluación farmacoterapéutica de nuevos medicamentos. Xunta de Galicia. 2014;3. [Accés el 20/01/2015]. Disponible a: http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/Farmacia/Eval_Farmacoterapeutica/Boletin_03_2014_Nalmefeno_gal_2.pdf
- Base de datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus 2.0. [Accés 20/01/15] Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Rubio G. Implicaciones de la introducción del Nalmefeno en el tratamiento de la dependencia alcohólica en España. *Revista Española de Drogodependencias*. 2014; 39(3):5-10.
- Brocal N. Nalmefeno amplia los pacientes candidatos a terapia para alcohol. *Correo farmacéutico*. 2014 noviembre.
- Spence D. Bad medicine: nalmefene in alcohol misuse. *BMJ*. 2014;348:g1531.
- McNulty S J. Bad medicine: using surrogate markers. *BMJ*. 2014;348:g2012.
- Braillon A. Nalmefene in alcohol misuse: junk evaluation by the European Medicines Agency. *BMJ*. 2014;348:g2017
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol-dependence 2011. [Accés el 22/01/2015]. Disponible a : <http://www.nice.org.uk/guidance/CG115>

FARMACOTERÀPIA

Tractament de la queratosi actínica i altres càncers de pell no melanomes

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

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

A. Coma, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona.

INTRODUCCIÓ I DEFINICIONS

QUERATOSI ACTÍNICA (QA)

La queratosi actínica (QA), també coneguda com a queratosi solar o queratosi senil, és la lesió premaligna cutània més freqüent amb un potencial elevat de transformar-se en càncer de pell, entre altres en carcinoma invasiu de cèl·lules escamoses, especialment si no es tracta adequadament¹.

La QA és conseqüència d'una exposició intensiva i acumulada als rajos ultraviolats (UV), principalment el sol, que causa una lesió sobre els queratòcits i fa que canviïn d'aspecte espontàniament i que proliferin de forma anòmala i localitzada. Les persones de pell clara, rosses o pell-roges i d'ulls clars tenen més risc. Altres factors que influeixen són el gènere (més freqüent en homes, especialment si hi ha calvície), la immunosupressió crònica (per malaltia com el VIH o per fàrmacs com els immunosupressors) i la geografia (altitud i latitud). Els països amb una radiació UV més elevada presenten unes taxes de malaltia més altes: a Austràlia, presenten QA un 50% dels homes d'entre 30 i 70 anys i una de cada tres dones; a Holanda se n'ha descrit una prevalença del 49% en homes i del 28% en dones, al Regne Unit afecta el 15% dels homes i el 7% de les dones, i el recent estudi EPIQA xifra en un 23,5% la població espanyola més gran de 45 anys amb QA, amb una mitjana d'edat al diagnòstic de 70 anys^{2,3,4}.

Alguns càlculs permeten estimar que una de cada sis persones desenvoluparà una QA al llarg de la vida i si bé abans la QA es produïa en edats més adultes (a partir dels 50 anys, motiu pel qual també s'anomenava queratosi senil), cada vegada s'observa en gent més jove a conseqüència de l'exposició inapropiada al sol i a les màquines de bronzejat artificial.

La QA evoluciona de forma lenta, durant anys, i la persona acostuma a presentar més d'una lesió en petits grups sobre una àrea de la pell. El símptoma típic és un canvi en la superfície, més del 80% dels casos es produeixen en zones exposades al sol (cara, nas, front, orelles, cuir cabellut i llavis, front, cap i avantbraços) (figura 1). Apareix en la pell en forma de plaques escamoses i aspres, de color vermell-marronós, però en cas de queratinitzacions més profundes poden formar protuberàncies⁵. En alguns casos, la reducció de l'exposició solar pot provocar la remissió espontània de les lesions.



Figura 1. Queratosi Actínica

Segons la presentació clínica, la QA es classifica en tres grups: grau I (fàcilment visible, lleugerament palpable), grau II (fàcilment visible i palpable) i grau III (francament visible i hiperqueratòtica).

La QA es considera una fase premaligna de càncer de pell si bé des de fa poc se la considera un carcino-

ma in situ que pot evolucionar a carcinoma de cèl·lules escamoses invasiu amb la capacitat de fer metàstasi o evolucionar a melanoma, motiu pel qual és important evitar que la lesió de QA evolucioni, augmenti de mida i envaeixi teixits del voltant.

CARCINOMA BASOCEL·LULAR

És el càncer de pell no melanoma més freqüent, un 70-80%. És un càncer cutani de creixement lent que s'origina en les cèl·lules de la capa basal de l'epidermis i dels fol·licles pilosebàcis.

Apareix sobretot en persones de pell blanca i ulls clars que es posen morenes amb dificultat o en aquelles que han estat exposades molt de temps i de forma acumulada al sol, d'edat avançada, homes o amb antecedents familiars de càncer de pell. L'aparició també s'ha relacionat amb la immunosupressió derivada des-

prés de trasplantament, especialment renal tractat amb inhibidors de calcineurina, juntament amb l'exposició solar^{6,7}.

Acostuma a presentar-se en àrees de la pell que han estat exposades al sol i que un 85% dels casos es localitzen en el cap i el coll (un 30% al nas) i també al dors de mans i avantbraços (figura 2). Comença en forma de pàpula petita, d'aparença suau, color rosa-nacrat i marges blancs que van creixent lentament. Altres vegades, les lesions poden créixer aplanades, amb un aspecte similar a una cicatriu i ser fermes al tacte. Aquest tipus de càncers poden sagnar o ulcerar-se o formar crostes en el centre.

En la majoria de casos, es limiten a créixer lentament dintre de la pell i envair i destruir els teixits del voltant; el tumor pot produir una destrucció tissular local extensa si no és tractat, i tot i que no és habitual la disseminació a altres parts del cos, cal fer el monitoratge d'aquesta possible complicació⁸.

Després de tractament, el 40% aproximadament dels pacients amb un carcinoma basocel·lular presentarà una nova lesió en els 5-10 anys posteriors⁹.

CARCINOMA ESPINOCEL·LULAR (CEC)

o CARCINOMA DE CÈL·LULES ESCAMOSES

Representa el 20% dels càncers de pell no melanomes i s'origina en la capa intermèdia de l'epidermis. S'ha descrit una gran correlació entre QA i CEC i s'ha calculat el risc de progressió de QA a CEC entre l'1 i el 16%, i també que fins a un 82,4% dels pacients tenen ambdós tipus de lesions de forma concomitant, circum-



Figura 2. Carcinoma Basocel·lular



Figura 3. Carcinoma de Cèl·lules Escamoses

stància que realça la importància del diagnòstic precoç i del tractament efectiu de la QA¹⁰.

S'observa també en àrees de la pell exposades al sol (especialment cara, llavi inferior i orelles, però també a la part superior del nas, front i mans, figura 3), també en zones de cremades solars o exposades a productes químics o a radioteràpia, tot i que també es pot desenvolupar en qualsevol altre zona del cos no exposada al sol com a la llengua o a la mucosa bucal o genital, on acostuma a ser també més agressiu.

El comportament és més agressiu que el carcinoma basocel·lular, amb creixement més ràpid si bé pot ser variable entre tumors. Apareix com un nòdul ulcerat, eritematós i dur, si bé altres vegades pot tenir aspecte escamós o pot sagnar i fer una crosta. Fins a un 2-6% dels casos podrien provocar disseminació als nòduls limfàtics pròxims i fer metàstasi a altres punts del cos com el pulmó i el fetge.

MESURES PREVENTIVES

Com hem comentat, el principal factor de risc relacionat amb l'aparició d'aquests lesions i de la pell són la radiacions solars, especialment la radiació UV.

Les cèl·lules de la pell, els melanòcits, produeixen melanina. Aquest pigment augmenta després de l'exposició cutània al sol, dóna color a la pell i protegeix de forma natural ja que absorbeix l'energia dels rajos UV i evita que aquests penetrin més profundament en els teixits.

En una exposició crònica a les radiacions solars es produeix l'alteració del desenvolupament normal de la dermis, degeneració de fibres de col·lagen, canvis en teixits i pèrdua d'elasticitat. La llum UV que absorbeix el DNA de les capes basals de la pell, produeix alteracions cromosòmiques que poden transformar el teixit d'una lesió crònica solar a càncer cutani.

La millor forma de prevenir la QA és fer exposicions racionals a la llum solar i als rajos UV artificials, evitar sempre el sol del migdia, utilitzar adequadament fotoprotectors amb un nivell suficient de filtre solar, ulleres de sol, barrets o gorres i vestir roba que bloquegi la llum o buscar l'ombra quan s'està a l'aire lliure. L'autoexamen regular de la pell també és una bona forma preventiva,

especialment si hi ha antecedents de lesions de QA: qualsevol alteració de color, mida i aparença de la pell exposada al sol, canvis sospitosos en lesions cutànies ja existents o una lesió nova que s'ulcera, sagna i tarda a cicatritzar, serien motiu de consulta a un especialista.

DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT

Fonamentalment, el diagnòstica de la QA és de tipus clínic, però una biòpsia pot donar la confirmació definitiva del tipus de lesió. El diagnòstic diferencial de la QA inclou altres lesions d'aparença semblant: carcinoma basocel·lular, carcinoma de cèl·lules escamoses invasiu (carcinoma epidermoide o epitelioma espinocel·lular lentigen solar, queratosi seborreica irritada, lupus eritematós discoide, queratoacantoma, queratosi liquenoi-de, queratosi arsènica, malaltia de Bowen, poroqueratosi, psoriasi).

La taula 1 mostra els paràmetres clínics que permetrien reconèixer un risc més elevat de malignitat i demanarien biòpsia. A més, la biòpsia seria necessària en lesions hiperqueratòsiques a causa de la progressió i també en la Queilitis actínica per la dificultat de fer el diagnòstic diferencial amb CEC i en lesions que no responen al tractament.

Taula 1. Paràmetres indicatius per practicar una biòpsia

Induració/inflamació
Diàmetre de la lesió >1 cm
Creixement ràpid
Sagnat
Eritema
Ulceració
Queilitis actínica
Falta de resposta al tractament de la QA

En l'examen físic cal inspeccionar les lesions, palpar-les, examinar tota la superfície de la pell i preguntar al pacient sobre antecedents de lesions cutànies i familiars, temps d'aparició i canvis en l'aspecte de les lesions objecte de consulta, si piquen o fan mal, hàbits en relació amb el sol (exposició laboral, bronzejat artificial, etc.), altres tractaments farmacològics o de radioteràpia que poden predisposar a aquest tipus de lesions.

L'objectiu del tractament de la QA és destruir les cèl·lules anormals, prevenir l'evolució a un carcinoma invasiu i la recurrència, que s'ha comprovat més freqüent en cuir cabellut i nas i proporcionar educació al

pacient sobre l'autoexaminació i la importància d'evitar l'exposició solar incontrolada¹¹.

El tractament específic acostuma a ser individualitzat segons l'extensió, la profunditat i la localització de la lesió, en funció de l'edat i de l'estat general de salut i la història mèdica del pacient, les característiques de les lesions (localització, mida) i estadi de la malaltia, la tolerància a determinats tractaments, procediments o teràpies, expectatives, opinió i preferències del pacient, i també el cost.

Mentre no hi hagi una prova que indiqui quines lesions de QA tindran regressió, persistiran o progressaran, cal tractar-les totes per prevenir el canvi a malignes¹².

La taula 2 dona de forma resumida les diferents opcions disponibles segons la presentació clínica de les lesions. Evitar l'exposició al sol pot afavorir la remissió i reduir el risc d'aparició de lesions noves. És important estimular l'ús de la fotoprotecció ja que l'adherència a aquesta recomanació bàsica és baixa, especialment en homes¹³.

Taula 2. Resum breu de les opcions disponibles de tractament en QA i altres càncers de pell no melanoma (vegeu text).	
Tipus de lesions	Tractament
Úniques o poques (< 15)	Crioteràpia
Múltiples (>15)	Imiquimod/ 5-FU Alternativament crioteràpia, o retinoides sistèmics com a tercera línia
Lesions hipertròfiques	Crioteràpia i curetatge
Lesions no hipertròfiques	Teràpia fotodinàmica
Queilitis actínica	Làser
Carcinomes basocel·lulars i de cèl·lules escamoses, QA amb localitzacions compromeses (periorbital, periauricular, etc)	Escissió quirúrgica ± radioteràpia Curetatge

TRACTAMENTS QUIRÚRGICS

L'objectiu és l'eradicació completa de la QA, habitualment per destrucció física.

Criocirurgia

S'utilitza nitrogen líquid polvoritzat directament sobre la lesió o aplicat per contacte amb una turunda de cotó durant 10-15 segons, amb l'objectiu de congelar un volum determinat de teixit i provocar necrosi sense dany significatiu del circumdant. Els mecanismes implicats són: lesió cel·lular directa, lesió vascular, apoptosi

i lesió immunològica¹⁴.

És l'opció terapèutica més utilitzada, barata, ben tolerada i efectiva, amb taxes de curació variables en QA i en carcinomes basocel·lulars (57-99%) per falta d'estandardització en el temps d'aplicació, variabilitat del professional, etc. Poden aparèixer recidives de les lesions, entre l'1,2 i el 12% en el primer any, ja que la crioteràpia només està destinada a les lesions evidents. Els possibles efectes adversos són dolor localitzat i temporal (48h), hipopigmentació o hiperpigmentació, cicatrius mínimes, petites butllofes, ulceració si s'aplica en zones amb circulació pobre (precaució en diabètics) o, més rarament, infecció o neuropatia perifèrica temporal^{12,15}.

Es recomana com a primera opció en cas de lesions úniques hipertròfiques ben delimitades de QA i carcinomes basocel·lulars i com a segona línia en lesions múltiples, especialment en població anciana o amb patologies que contraindiquin altres tractaments⁵.

Curetatge i electrocoagulació

Consisteix a raspar la lesió amb un instrument adequat d'electrocirurgia que permet destruir restes del teixit anormal i fer hemostàsia i també obtenir teixit per fer una avaluació histològica. És útil per tractar les lesions petites però gruixudes i hiperqueratòsiques, especialment si són lesions resistents a tractaments previs, i per fer CEC in situ. Pot ser necessari aplicar dos o tres cicles de tractament i es pot aplicar en combinació amb la crioteràpia. Com a desavantatge, no és apropiat en lesions amb cobertura densa de cabells ja que poden trigar unes setmanes a curar completament, requereix anestèsia local, pot deixar cicatrius rosades o zones hiperpigmentades i tampoc permet confirmar l'extirpació total⁵.

Extirpació o escissió quirúrgica

La curació dels tumors malignes cutanis consisteix a extirpar la lesió i els marges de pell al voltant, si bé no és un procediment de rutina. Permet extirpar tot el tumor i fer l'estudi anatomopatològic posterior per confirmar que els marges de la peça quirúrgica estan lliures de malaltia. Una variant d'aquesta tècnica és la *microcirurgia de Mohs* en què l'estudi histològic de la peça

es fa en el mateix acte quirúrgic per determinar si cal continuar ampliant els marges d'escissió o no.

Està especialment indicada si hi ha sospita de CEC, carcinoma basocel·lular o lesions de QA amb evidència de possible transformació i progressió, si hi ha lesions molt extenses, recurrents o en localitzacions compromeses com les parpelles i zona periorbital o l'àrea auricular i periauricular on és especialment important observar el drenatge correcte dels ganglis limfàtics regionals¹⁶. L'elecció de la tècnica quirúrgica dependrà del lloc anatòmic on aparegui la lesió, i segons on sigui, pot ser necessari aplicar altres tractaments com radioteràpia, per consolidar els efectes antitumorals^{5,12,17}.

TRACTAMENTS TÒPICS

Són útils en pacients amb més de 15 lesions de QA, però cal tenir present que el temps de resposta és diferent segons la localització anatòmica de les lesions: la QA a la cara respon més ràpidament que si es presenta al cuir cabellut, i les lesions dels braços triguen més a respondre⁵.

Imiquimod (Aldara®, Immunocare®, Zyclara®):

Es tracta d'un modulador de la resposta immunitària amb un potent efecte antitumoral i antiviral, que actua a través dels receptors TLR-7 i TLR-8, en els monòcits-macròfags i cèl·lules dendrítiques.

L'imiquimod es recomana com a primera línia de tractament de lesions múltiples de QA no hipertròfiques i no hiperqueratòsiques. No obstant això, un estudi que compara imiquimod i crioteràpia mostra que en pacients amb ≥ 10 lesions a cara i cuir cabellut, la crioteràpia és més efectiva en les taxes de desaparició de lesions als 12 mesos, tot i que els resultats cosmètics poden ser pitjors a nivell d'hipopigmentació, formació de petites butllofes i crostes¹⁸. L'imiquimod també està recomanat en el tractament de petits carcinomes basocel·lulars superficials en adults. No es recomana utilitzar imiquimod en lesions de mida superior a 5 x 5

cm.

Les dades disponibles indiquen que l'eficàcia d'imiquimod 5% és comparable o fins i tot superior a la de 5-FU 5% en termes de taxes de mitjana de cura^{19,20}.

Hi ha presentacions comercials al 3,75% i al 5%. En les QA, s'aplica tòpicament tres vegades per setmana durant quatre setmanes abans d'anar a dormir, es deixa vuit hores a la pell (sense oclusió) i l'endemà és indispensable rentar bé la zona amb aigua i sabó. Si persisteix alguna lesió, es pot aplicar durant quatre setmanes més, amb un màxim de

vuit setmanes en total; si passat aquest temps la lesió encara persisteix, cal tenir en consideració un tractament diferent. En el cas dels carcinomes basocel·lulars, s'aplica cinc cops per setmana durant sis setmanes, també a la nit durant 8 hores, abans de rentar la zona amb aigua i sabó. Si la resposta no és total, es pot administrar un cicle més o optar

per un altre tipus de tractament. Les taxes de recurrències després del tractament estan pròximes al 39%, possiblement per la dificultat per delimitar bé la lesió i, per tant, aplicar el tractament tòpic sobre tota l'àrea afectada⁵.

La informació és limitada i es recomana precaució en pacients trasplantats, però s'han descrit estudis en els quals l'ús ha estat segur^{21,22,23}. Per precaució, s'aconsella evitar l'ús en embarassades.

Com a efectes adversos hi ha l'agreujament de problemes inflamatoris de la pell, reaccions al·lèrgiques, pústules, infeccions, nàusees, dolor a la zona d'aplicació, parestèsies locals, etc. En cas d'intolerància o efectes adversos, és possible descansar uns dies sense que això tregui eficàcia al tractament. En un estudi prospectiu i observacional amb 473 pacients, fins a un terç dels tractats amb imiquimod van requerir una segon cicle de tractament amb un altre teràpia i després d'imiquimod va ser necessari utilitzar cremes amb antibiòtic, corti-

“ Mentre no hi hagi una prova que indiqui quines lesions de QA tindran regressió, persistiran o progressaran, cal tractar-les totes per prevenir el canvi a malignes ”

coides tòpics i un nombre elevat d'emol·lients²⁴.

Fluorouracil (Efudix®)

El fluorouracil (5-FU) és un antineoplàstic anti-metabòlit d'uridina que inhibeix la divisió cel·lular per bloqueig de la síntesis de DNA i per formació d'RNA d'estructura defectuosa, que destrueix químicament els queratinòcits displàsics.

El 50% aproximadament de pacients aconsegueixen una resposta completa, mentre que més del 90% presenta una reducció en el nombre de lesions²⁵.

És l'opció estàndard de tractament tòpic quan les lesions de QA són múltiples en una zona extensa i de tipus subclínic i superficials, i també en CEC. No obstant això, provoca una intensa reacció inflamatòria local que genera erosions indesitjables i doloroses, a vegades ulceratives, que sovint poden afavorir l'incompliment del pacient i obligar a suspendre prematurament el tractament; alguns estudis xifren els percentatges d'abandonament prematur entre el 4 i el 86%, factor que contribueix al fracàs del tractament²⁶. La formulació de 5-FU al 0,5% és la més ben tolerada i preferida dels pacients en comparació amb la de 5-FU al 5%²⁷.

Habitualment, la pomada s'aplica dos cops al dia en la zona a tractar, de dues a quatre setmanes. En cas que el pacient no toleri el tractament, es pot modificar la pauta i aplicar la pomada un cop al dia durant sis/vuit setmanes. Està contraindicat en l'embaràs, si hi ha dèficit de la dihidropiridina deshidrogenasa, supressió del moll d'ós o infecció.

Les metanàlisis publicades indiquen que, comparat amb la crioteràpia i amb la teràpia fotodinàmica, el 5-FU 5% augmenta significativament el nombre de pacients amb reducció de les lesions (OR 10,8 IC95% 1,2-94,9 i OR 11,0 IC 95% 1,1-114,1 respectivament)²⁷. En cas de lesions de QA a les mans, es recomana l'aplicació de 5-FU i retinoides tòpics, dos cops al dia durant tres/sis setmanes²⁷.

L'aplicació diària durant una setmana de 5-FU al 0,5% en crema sobre les lesions a tractar, seguida de l'administració de crioteràpia quatre setmanes més, afavoreix la desaparició del 30% de les lesions de QA al cap de sis mesos²⁸.

Actualment, el medicament Efudix® (5-FU al 5%) està revocat a Espanya, motiu pel qual es podria optar per la formulació magistral.

Diclofenac gel (Solaraze®)

El mecanisme d'acció és la inhibició de prostaglandines E2, la supressió de la producció de limfòcits immunoreguladors i de la proliferació de cèl·lules T i B, d'aquesta manera l'angiogènesi s'inhibeix i es promou l'apoptosi de cèl·lules tumorals²⁹.

Es presenta com a diclofenac al 3% en un gel d'àcid hialurònic al 2,5% i s'aplica dos cops al dia durant 60-90 dies, però poden transcorre fins a 30 dies de la suspensió del tractament a la curació completa de les lesions o fins que no es produeix l'efecte terapèutic màxim.

Està indicat només en el tractament de QA. Els principals efectes adversos són conjuntivitis, pruíja, hiperestèsia, parestèsies localitzades, sequedat de pell, rash, eritema o dermatitis ampul·lar. També s'ha descrit la decoloració temporal dels cabells en la zona d'aplicació. L'aplicació està contraindicada en el tercer trimestre de l'embaràs.

Les taxes de resposta completa arriben al 50% en comparació amb el 20% del placebo ($p < 0,001$)³⁰ i l'eficàcia sembla reduir-se a poc a poc després de suspendre el tractament, en comparació amb l'imiquimod 5% que es mantindria³¹. Es recomana utilitzar com a tractament de segona línia en pacients amb QA lleus.

ALTRES TRACTAMENTS

Teràpia fotodinàmica (TFD)

D'aplicació en àmbit hospitalari i règim ambulatori, s'utilitza un agent fotosensibilitzant, 5-aminolevulínic o metil-aminolevulinat, en gel sobre les lesions a tractar i posteriorment s'exposa a una font de llum blava 16 minuts o llum vermella 8 minuts, respectivament. D'aquesta manera es destrueixen de forma selectiva els queratinòcits atípics, amb excel·lents resultats cosmètics. Els pacients acostumen a rebre dues sessions en un espai d'entre una setmana i un mes. En lesions més avançades, pot ser necessari fer un pretractament amb curetatge abans d'aplicar la TFD.

La TFD estaria indicada en el tractament de lesions QA extenses no hiperqueratòsiques en cara i cuir cabe-

llut. Si els comparem amb els de la crioteràpia els resultats d'eficàcia són contradictoris: una recent metanàlisi de la Cochrane i una altra metanàlisi en xarxa indicarien que en lesions úniques, la TFD superaria la crioteràpia en eficàcia i resultats cosmètic^{32,33}, però altres estudis han observat que les taxes de resposta amb TFD serien inferiors a les de crioteràpia (78% vs 88%, $p=0,002$), però a nivell cosmètic la TFD seria millor (79% vs 56%) i també seria més ben acceptada pels pacients (50% vs 22%, $p>0,001$)³⁴.

Un altre estudi que compara TFD amb imiquimod 5%, en un estudi cec per a l'investigador, no va poder demostrar diferències estadístiques entre ambdós tipus de tractaments en la taxa de desaparició del 75% (59,2% per TFD vs 25% per l'imiquimod al 5%, $p=0,30$), ni tampoc en l'efecte sobre qualitat de vida mesurat amb el qüestionari DLQI³⁵.

Les recidives de noves lesions s'han descrit als 4-6 mesos després de fer TFD^{36,37}. Com a riscos i precaucions associades a la TFD hi ha l'augment del fotoenvel·liment i el risc de càncer de pell, cal utilitzar fotoprotecció i evitar l'exposició solar.

Làser

Són sistemes ablatius, molt útils en lesions múltiples de QA que no responen al tractament mèdic o es localitzen a la cara, especialment als llavis (queilitis acutínica, que pot transformar-se en un CEC). El principal efecte advers és la desepitelització de l'àrea tractada, que tot i així es redueix després de dues i quatre setmanes de tractament. Fins a un 10% dels casos recidiven després del tractament¹².

Retinoides sistèmics (Acitretina®, Neotigason®)

L'ús es pot plantejar com a tractament i profilaxi en pacients amb múltiples QA com a tercera línia després de l'imiquimod o 5-FU i la crioteràpia, o en situacions d'immunosupressió o risc incrementat de progressió a CEC o càncer de pell^{38,39}. La acitretina s'administra per via oral a 0,5 mg/kg durant quatre setmanes i, posteriorment, a 0,8mg/kg un període indeterminat, segons l'evolució clínica, i monitorant regularment els nivells de transaminases, triglicèrids i colesterol⁴⁰. L'embaràs i l'al·letament estan contraindicats durant el tractament

amb retinoides.

Altres tractaments en desenvolupament

El vismodegib és un fàrmac encara no comercialitzat a Espanya, però amb avaluació positiva del CHMP de l'EMA per al tractament de carcinoma de cèl·lules basals metastàtic simptomàtic i localment avançat no candidat a cirurgia o radioteràpia. El mecanisme d'acció és innovador, i és el primer inhibidor selectiu de la via de senyalització de Hedgehog.

S'administra per via oral 150mg/dia fins que malaltia progressa o la toxicitat es fa inacceptable (anorèxia, alopecia, amenorrea, fatiga, dolor, entre altres). Les taxes de resposta observades en un nombre reduït de pacients inclosos en els estudis de fase II (33 malalts) són del 50-60% versus placebo⁴¹.

CONCLUSIONS

A manera de resum, podem sintetitzar que els pilars fonamentals de la prevenció i el tractament de les lesions premalignes i càncer de pell no melanoma són:

1. Prevenció, especialment l'exposició a la llum solar i als rajos UV sense protecció adequada.
2. Tractament de totes les lesions de QA: pel fet que no es pot predir quines revertiran, s'estabilitzaran o progressaran a altres tipus de càncer de pell com el carcinoma basocel·lular o el CEC.
3. Dispensació activa i atenció farmacèutica: en cas de tractament farmacològic tòpic (o oral si fos necessari), és indispensable reforçar al pacient la informació i l'educació sanitària sobre el tractament.
 - Sap per a què és el tractament?
 - Sap com i quan aplicar-lo?
 - Sap durant quant de temps cal seguir-lo?
 - Sap què fer si apareixen efectes adversos?
 - Sap que no pot exposar-se al sol mentre duri el tractament i per què?
 - Sap que no pot quedar embarassada ni al·letar un infant?
4. Revisió regular de les lesions curades i de possibles que en puguin aparèixer: per detectar i tractar les recidives de forma precoç, és important educar els pacients amb història de QA perquè facin autoexàmens regulars.

BIBLIOGRAFIA

- Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, et al. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. 2004;22(3):189-96.
- Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, et al. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol*. 2000 Jun;142(6):1154-9.
- Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, et al. Prevalence of Actinic Keratosis and Its Risk Factors in the General Population: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1971-8.
- UAB Sala prensa. La queratosis actínica afecta al 23% de los españoles mayores de 45 años. Disponible a: <http://www.uab.cat/web/sala-de-prensa/detalle-noticia/la-queratosis-actinica-afecta-al-23-de-los-espanoles-mayores-de-45-anos-1345667994339.html?noticiaid=1345680230874>
- Sánchez Ferra D, Alcalá Pérez D, Peralta Pedrero ML, et al. Guía práctica para diagnóstico y tratamiento de la queratosis actínica. *Dermatol Rev Mex* 2012;56(1):14-25.
- Harzallah K, Abderrahim E, Chareffedine K, et al. Cancers after renal transplantation: multicenter experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(5):825-30.
- BasićJukićN, BubićFilipi L, Prgommet D, et al. Head and neck malignancies in Croatian renal transplant recipients. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10 Suppl 1:S37-9.
- Deygas N, Fournel P, Cambazard F, et al. Mediastinal adenopathies metastatic from a basocellular skin carcinoma. *Rev Mal Respir*. 1996;13(1):71-3.
- Fisterra. Guías clínicas. Carcinoma basocelular. Darrera revisió 03/2013. Disponible a: www.fisterra.com
- Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, et al. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 1998;37(9):677-81.
- Lukic D, Karabeg R, Jeremic P, et al. The results of treatment of basocellular carcinomas of the head skin. *Med Arch*. 2012;66(3):169-72.
- Poulin Y, Lynde CW, Barber K, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 3: Management of Actinic Keratoses. *J Cutan Med Surg*. 2015 [Epub ahead of print]
- Javor S, Chimenti S, Patrizi A, et al. Reapsed actinic keratosis evaluation: an observational Italian multicenter prospective study. Does gender have a role? *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149(2):199-204.
- Baust JG, Gage AA, Clarke D, Baust JM, Van Buskirk R. Cryosurgery-a putative approach to molecular-based optimization. *Cryobiology* 2004;48(2):190-204.
- Khoshnevis S, Craik NK, Diller KR. Cold-induced vasoconstriction may persist long after cooling ends: an evaluation of multiple cryotherapy units. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Feb 23. [Epub ahead of print].
- BojanovićM, ZivkovićMarinkov E, VeselinovićD, et al. Malignant tumors of auricle and periauricular area. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(8):611-6.
- Schmerber S, Righini Ch, Soriano E, et al. The outcome of treatments for carcinoma of the external auditory canal. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2005;126(3):165-70.
- Foley P, Merlin K, Cumming S, et al. A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratosis: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(12):1432-8.
- Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratosis on the face and scalp. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(2):144-7.
- Krawtchenko N, Rowert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:34-40.
- Berker DD, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;156:222-30.
- Stockfleth H, Kerl E. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):599-606.
- Ulrich C, Busch JO, Meyer T, et al. Successful treatment of multiple actinic keratosis in organ transplant patients with topical 5% imiquimod: a report of six cases. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):451-4.
- Strohal R, Kerl H, Schuster L. treatment of actinic keratosis with 5% topical imiquimod: a multicenter prospective observational study from 93 Austrian office-based dermatologist. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(5):574-8.
- Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol*. 2009;48(5):453-463.
- Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther*. 2002;24(6):990-1000.
- Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis-a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol*. 2009;48(5):453-63.
- Hoover WD, Jorizzo JL, Clark AR, et al. Efficacy of cryosurgery and 5-fluorouracil cream 0.5% combination therapy for the treatment of actinic keratosis. *Cutis*. 2014;94(5):255-9.
- Rossi R, Calzavara-Pinton PG, Giannetti A. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144(6):713-23.
- Wolf JE, Taylor JR, Tschien E, et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001;40(11):709-13.
- Akarsu S, Aktan S, Atahan A, et al. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(5):479-84.
- Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004415.
- Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One*. 2014;9(6):e96829.
- Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):994-9.
- Hadley J, Tristani-Firouzi P, Hull C, et al. Results of an investigator-initiated single-blind split-face comparison of photodynamic therapy and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratosis. *Dermatol Surg*. 2012;38(5):722-7.
- Tschien EH, Wong DS, Pariser DM, et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1262-9.
- Kleinpenning MM, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM. The clinical efficacy of topical methyl-aminolaevulinate photodynamic therapy in moderate to severe actinic keratoses of the face and scalp. *J Dermatolog Treat*. 2010;21(4):252-7.
- Ilanhez M, Fleury LF Jr, Miot HA, et al. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):585-93.
- DiGiiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(5):564-7.
- De Graaf YG, Euvrard S, Bouwes Bavinck JN. Systemic and topical retinoids in the management of skin cancer in organ transplant recipients. *Dermatol Surg*. 2004;30(4 Pt 2):656-61.
- EMA. Erivedge® (Vismodegib). Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/smops/Positive/human_smop_000508.jsp&mid=WC0b01ac058001d127

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Estrès i alimentació

M.T. Bovet, Farmacèutica comunitària. Investigadora de l'Institut de l'estrès (IDE).

C. Pardo, Farmacèutica comunitària. Investigadora de l'Institut de l'estrès (IDE).

El fisiòleg Walter Cannon (1871-1945) va començar a utilitzar la paraula estrès per descriure els mecanismes relacionats amb el manteniment de l'homeòstasi corporal i el metge Hans Selye (1907-1982) va ratificar-la en definir-la com la resposta automàtica de l'organisme davant la percepció d'un perill, real o imaginari. Ara l'ús del mot s'ha popularitzat i fins i tot banalitzat.

"Avui en dia poca gent discuteix que l'estrès crònic sigui un segell característic de la nostra època o que l'ansietat s'hagi convertit en una espècie de condició cultural de la modernitat" (S. Stossel 2014).

Les estadístiques corroboren l'evidència que en els països desenvolupats més d'un 60% dels pacients que van al metge de família presenten símptomes relacionats amb l'estrès. Segons l'Institut Americà de l'Estrès (AIS), un 77% de persones experimenten regularment símptomes físics i un 73% psicològics causats per aquest estat de tensió.¹

El concepte "estrès" fa referència al conjunt de mecanismes que els éssers vius activen davant la percepció d'algun fet amenaçant per a la seva supervivència o per a la pròpia capacitat de reproduc-

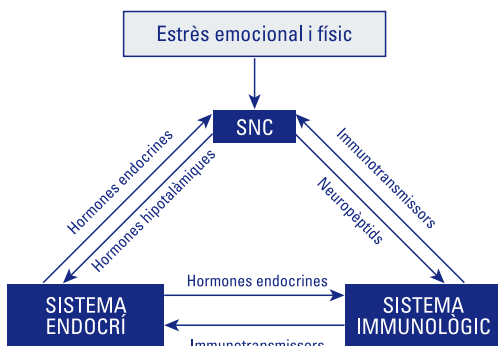
ció. En el cas d'aquest estrès, anomenat agut, es produeixen una sèrie d'interrelacions equilibrades entre el sistema nerviós, l'endocrí i l'immunològic, que permeten que l'ésser viu sobrevisqui i conservi la salut (fig.1).

Però quan aquesta percepció d'amenaça és constant o reiterada i els mecanismes s'activen de manera continuada, com en el cas de l'estrès crònic, es trenca l'equilibri entre els tres sistemes i es produeix un desequilibri fisiològic que acaba ocasionant disfunció i malaltia.²

En el moment en què els nostres avantpassats van deixar de ser carronyers i caçadors, es van convertir en sedentaris i es van estructurar en societats complexes, va desaparèixer la necessitat de determinades respostes induïdes per l'expressió de gens específics. No obstant això, continuem arrossegant el mateix genoma que els nostres ancestres (*genoma lag*) i les respostes fisiològiques de fa milions d'anys persisteixen, respostes que ara es poden convertir en nocives ja que són inadequades al moment en què vivim.²

Així, actualment, la reacció natural a una agressió (atacar o fugir) resulta impracticable, i apareix la possibilitat d'optar per la inacció, opció que l'organisme no havia previst. Per tant, continuarà desencadenant una sèrie de reaccions que quedaran frenades per la inacció (no fugir no atacar). És en aquest punt en què l'equilibri hormonal es trenca i apareix la simptomatologia de l'estrès: mal de cap, tensió, contractures i dolor muscular (coll, esquena i pit), fatiga, problemes digestius, irritabilitat, dificultat per concentrar-se i alteracions del son i de la libido. Si aquests símptomes es produeixen de forma puntual, parlem d'estrès agut, si per contra apareixen de manera reiterada i persisteixen en el temps, es tracta d'estrès crònic.

Fig.1 Interrelació entre els principals sistemes implicats en la resposta a l'estrès (SNC, sistema endocrí i sistema immunològic). La comunicació entre els tres sistemes és bidireccional i mitjançant neuropèptids, hormones hipotalàmiques, hormones endocrines i immunotransmissors (adaptat de Campillo JE, 2012).



L'estrès el provoquen els anomenats agents estressants. Un agent estressant és un estímul que activa l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal (HHA) i el sistema nerviós simpàtic (SNS) perquè l'organisme pugui respondre a una amenaça física o psicològica. Determinats estímuls poden ser estressants per a unes persones i no per a altres, i fins i tot en una època de la vida una situació o fet ens pot estressar o no.

En la nostra societat podem estar sotmesos a tres tipus d'estrès²

1. Homeostàtic

Evitar el canvi i mantenir la constància de l'ordre intern.

Les respostes homeostàtiques es produeixen per mantenir els gradients del medi intern de l'organisme (marcadors) quan aquests són alterats (glucosa, àcid úric, oxigen, colesterol, etc.).

2. Alostàtic

Adaptar-se al canvi, establir un nou ordre.

Les respostes alostàtiques van aparèixer de forma evolutiva per permetre la supervivència dels nostres avantpassats enfront del medi (gen estalviador). Atès que actualment vivim en un entorn d'opulència, aquests mecanismes poden ser nocius i contribuir a l'aparició de trastorns com l'obesitat o la diabetis, entre d'altres.

3. Pantostàtic

Sobreviure a una agressió global que posi en perill la vida o la reproducció.

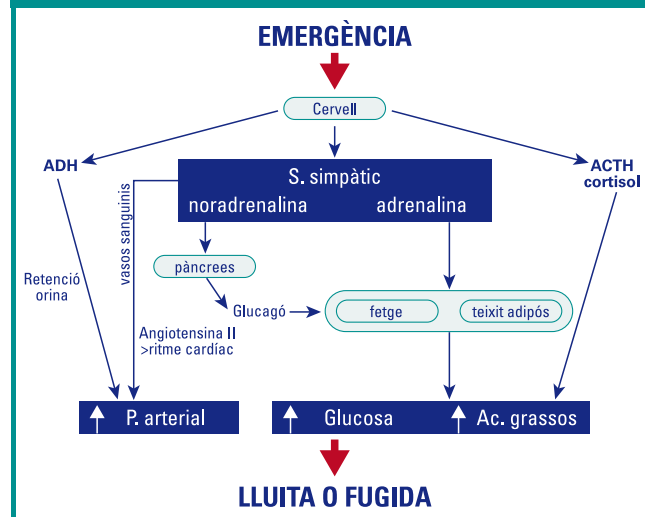
La resposta pantostàtica és la resposta global de l'organisme per sobreviure a agressions tals com malalties, lesions o catàstrofes naturals.

Com afecta la nostra salut, l'estrès?

Davant d'una emergència que el cervell percep, el sistema nerviós simpàtic (SNS) s'activa i secreta adrenalina i noradrenalina a partir de la medulla suprarenal. A continuació s'activa l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal (HHA) i allibera l'hormona adreno-corticotròpica (ACTH) que actua en l'escorça de les glàndules suprarenals i provoca la secreció del glucocorticoide cortisol. Si l'agent estressant persisteix, l'efecte *feedback* entre l'ACTH i el cortisol s'inhibeix

i el bioritme del cortisol s'altera. Els nivells de cortisol són més elevats, no varien al llarg del dia, i això crea importants alteracions en els diversos sistemes en els quals està implicat: alteració del son, alteració del metabolisme dels carbohidrats, dels greixos i de

Fig. 2. Fisiologia de l'estrès (Bovet MT i Pardo C, 2009)



les proteïnes, pèrdua de massa òssia i efectes en el sistema immunitari. Simultàniament també intervenen les hormones anti-diürètiques (ADH) i la dehidroepiandrosterona (DHEA).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona també participa en la resposta a l'estrès. La relació de l'SNS amb el ronyó desencadena una sèrie de reaccions el resultat de les quals és una vasoconstricció arterial, un augment del volum plasmàtic i, per tant, una pujada de la tensió arterial i un augment de la freqüència cardíaca.⁵

Quan aquest estat es manté en el temps, es produeix l'estrès crònic, aleshores el nostre rendiment baixa de manera alarmant i les conseqüències de la cascada hormonal que desencadena afecten diferents òrgans i provoquen una sèrie de símptomes i signes que poden acabar en malaltia.

Els símptomes, signes i alteracions més freqüents causats per l'estrès crònic són:³

Físics

- alteracions cardiovasculars (hipertensió, arítmies, dislipèmia)
- alteracions gastrointestinals (sequedat de boca,

dolor abdominal, còlon irritable, diarrea, restrenyiment, úlcera d'estómac, obesitat)

- alteracions metabòliques (hipertiroïdisme o hipotiroïdisme, diabetis)
- alteracions musculars (fatiga crònica, cefalees, miàlgies, bruxisme, lumbàlgies, dolor cervical)
- alteracions respiratòries (dispnea, taquipnea)
- alteracions del son
- alteracions dermatològiques (urticària, èczema, psoriasi, pruija, caiguda de cabells, dermatitis atòpica, acne, dermatitis al·lèrgica)
- alteracions sexuals (dismenorrees, disminució de la libido, infertilitat)

Síntomes conductuals

- Alteracions de la conducta alimentària
- Tabaquisme
- Abús de fàrmacs, alcohol i altres drogues
- Conductes de risc (conducció temerària, aficions de risc)
- Absentisme laboral

Alteracions emocionals

- Ansietat, depressió, irritabilitat, disfòria, baixa autoestima, falta de motivació, distanciament emocional, sentiments de frustració, pèrdua d'humor, ganes de plorar.

Alteracions cognitives

- Dificultat de concentrar-se, de resoldre problemes, falta de memòria.

Per tant, l'estrès crònic pot arribar a fer emmalaltir les persones si no el redueix o no aprenen a gestionar-lo adequadament. Uns bons hàbits de vida, entre altres l'alimentació, ens poden ajudar a contrarestar els efectes nocius d'aquest estrès.

"L'estrès és com una corda de violí: si la tensió és excessiva, comença a sonar malament

i acaba trencant-se" (Dr. D López Rosetti)

Hi ha una alimentació antiestrès?

Encara que és inevitable estar sotmès a estrès, d'un tipus o un altre i en diferents graus d'intensitat, també és veritat que podem utilitzar algunes tècniques o actuar d'una forma determinada per reduir-ne els efectes negatius.

Per gestionar l'estrès, hi ha tècniques cognitives i de conducta, de control de la respiració, de relaxació muscular progressiva, meditació, bioinformació, i també la pràctica d'hàbits saludables com l'activitat física o l'alimentació.

Quan la persona està sotmesa a situacions d'estrès crònic és fonamental mantenir una dieta equilibrada, variada i suficient d'acord amb la nostra constitució i estil de vida.

No es pot dir que hi hagi aliments concrets que actuïn directament i contrarestin l'estrès, però sí que hi ha moltes substàncies que poden reduir les alteracions fisiològiques i la simptomatologia i algunes també poden incrementar-les.

Hi ha una sèrie de compostos que poden ajudar a reduir les conseqüències de l'estrès crònic ja que interfereixen positivament i contraresten les alteracions fisiològiques que aquest ha provocat. És el cas d'algunes vitamines (Vit B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12 i Vit C), minerals (zinc, magnesi, potassi, seleni i calci), aminoàcids (glutamina, taurina, tirosina i triptòfan) i altres substàncies com els probiòtics, la fibra o els àcids grassos.⁴

De forma més detallada les funcions dels diferents elements sobre l'estrès són:

Seleni. Activa la defensa de l'organisme contra l'estrès oxidatiu. És antioxidant i protector cardíac. Disminueix el risc de la producció de la placa d'ateroma. Alguns dels aliments que porten seleni són la carn, el peix, el marisc, el llegum, la fruita seca i els cereals. La verdura i la fruita són baixes en seleni.

Zinc. Intervé en la formació de les hormones de les glàndules suprarenals i dels neurotransmissors a nivell cerebral. Alguns dels aliments rics en zinc són: la carn, el peix, l'aviram, el rovell de l'ou, les ostres, els bolets i el llevat de cervesa.

Magnesi. Forma part del metabolisme dels macronutrients. Intervé en l'excitabilitat nerviosa i en la contracció muscular. És vasodilatador i relaxa la musculatura. Millora la resistència a l'estrès i al cansament perquè amb la vitamina C, la B6 i el zinc in-

tervé en la síntesi de les hormones suprarenals. Són rics en magnesi els aliments vegetals ja que el magnesi forma part de la clorofil·la. També el trobem en la fruita seca, la xocolata, les gambes, l'alvocat i en algunes aigües minerals.

Potassi. La intervenció de l'aldosterona en cas de l'estrès crònic pot provocar una pèrdua de potassi. La deficiència d'aquest mineral pot produir ansietat, depressió i insomni. El trobem en la verdura i la fruita (plàtan, tomàquet). També en el llegum.

Calci. Juntament amb el magnesi, actua en la contracció i la relaxació muscular. Regula l'excitació nerviosa i el ritme cardíac. Té un efecte reductor de l'ansietat i afavoreix el son. Els aliments rics en calci són els làctics, les hortalisses, la verdura, el llegum i la fruita seca.

Crom. Millora la insulinoresistència perquè està relacionat amb el metabolisme de la glucosa. També intervé en la disminució del colesterol i els triglicèrids, factors molt importants en els problemes cardiovasculars. Trobem crom en carn, bolets, raïm, llevat de la cervesa i patates.

Vit B5 o àcid pantotènic. Essencial en el metabolisme dels macronutrients i en la síntesi de les hormones que secreten les glàndules suprarenals. La trobem en la carn, els cereals i el llegum, i en més o menys quantitat en tots els aliments.

Vit B6 o piridoxina. Modula l'acció del cortisol i d'altres hormones esteroïdals. Intervé en el metabolisme dels aminoàcids i té funcions immunostimulants. Està en molts aliments com el rovell d'ou, el fetge, la tonyina, el salmó i el llegum.

Vit B12 o cianocobalamina. Conjuntament amb la piridoxina, indueix la secreció de serotonina al cervell. Disminueix l'ansietat i el nerviosisme. Se subministra a persones amb alteracions del ritme cardíac ja que sembla que regula la secreció del cortisol i fa que se'n mantingui el ritme circadiari. Alhora facilita el son. La trobem en aliments d'origen animal, essencialment en la carn i el fetge.

Vit C o àcid ascòrbic. Està en quantitat important en les glàndules suprarenals perquè sembla que

intervé en la producció d'adrenalina. Abaixa la pressió arterial, reforça les parets vasculars, disminueix l'estrès oxidatiu i el risc d'aterosclerosi. Els aliments rics en vitamina C són la fruita, les hortalisses i la verdura.

Taurina. És un neurotransmissor que millora l'atenció i facilita el descans. Els aliments amb taurina són la carn, el peix, els ous i la llet.

Triptòfan. Regula l'estat d'ànim i el son. És el precursor de la serotonina i la melatonina. La producció de serotonina està regulada per la presència de triptòfan en sang, i per això és important la ingesta. S'ha vist que la síntesi de serotonina en el cervell millora si la dieta és rica en carbohidrats i pobre en proteïnes. Es creu que és per un problema de competència entre els aminoàcids neutres i el triptòfan per travessar la barrera hematoencefàlica. Augmentar el subministrament de triptòfan és important quan l'estrès provoca ansietat, irritabilitat i altera el son. El triptòfan està present en la carn, el peix, els ous, les nous, la llet, els cigrons i els plàtans.

Glutamina. Se n'incrementa la demanada en situacions d'estrès metabòlic (sèpsia, traumatismes). Proporciona energia al cervell i reforça el sistema immunitari. És abundant en la carn crua i la fumada.

Tirosina. És un precursor de les catecolamines. Millora el rendiment i l'estat d'ànim. La tirosina la trobem en el pollastre, el peix, la llet, les ametlles i la soja.

Probiòtics. Milloren les funcions de la barrera intestinal i reforcen el sistema immunitari, deteriorat



Fig.3 Piràmide d'aliments reductors i inductors de l'estrès (fitxes de la BBS del COFB).

per causa de l'estrès. Se sap que l'estrès provoca alteracions a nivell intestinal i que la microbiota intestinal disminueix. Trobem probiòtics en les llets fermentades.

Àcids grassos poliinsaturats n-3. Vasodilatadors, antiinflamatoris, redueixen les conseqüències de l'estrès especialment en alteracions cardiovasculars: hipertensió, hiperlipèmia, trombosi. Els trobem en el peix blau, les nous, l'oli de llavors de lli, l'oli de soja i les algues.

Fibra. Ajuda a prevenir o evitar els trastorns associats a l'estrès. És captadora de greixos i sucres. Intervé en la síntesi dels àcids grassos de cadena curta i participa en la formació de la massa bacteriana. Els aliments rics en fibra són llegums, cereals (especialment els integrals), fruita seca, fruita i verdura.

També és interessant tenir en compte algunes

plantes medicinals que ens poden ajudar a afrontar l'estrès com, per exemple, les plantes adaptògenes. Aquestes actuen sobre determinats òrgans o mecanismes fisiològics alterats durant els processos d'estrès i en pal·lien els símptomes. Algunes com la tarongina, la menta, el romaní o la marialluïsa es poden prendre en forma d'infusions que ajuden a acabar els àpats d'una manera relaxada i agradable.

Hi ha aliments favorables i desfavorables contra l'estrès?

Per afrontar l'estrès és important incrementar el consum de fruita, verdura i hortalisses ja que aporten fibra, vitamines, minerals i antioxidants. Al mateix temps és aconsellable augmentar la ingesta de cereals integrals, carn blanca, peix blau i llegum. La carn vermella, els làctics i els ous s'haurien de consumir en menor proporció ja que són aliments més

Guia antiestrès

Més informació a:
www.farmaceuticonline.com

**Aliments
desaconsellats
que contenen...**

- **Cafeïna i substàncies estimulants:**
- **Begudes alcohòliques:**
- **Sucres refinats:**
- **Excés de sal:**
- **Excés de greixos saturats:**

**Com prevenir i
gestionar l'estrès**

- Controlar el pes.
- Menjar lentament, 20 minuts per àpat.
- Fer de 4 a 5 àpats al dia. Horari regular.
- No menjar res entre hores.
- Estar en contacte amb la natura
- Saber dir NO.
- Disposar de temps lliure.
- Practicar tècniques de control mental.

**Aliments
aconsellats
que contenen...**

- **Vitamina C:**
cítrics, fruites del bosc, pebrots, tomàquet, julivert, espinacs.
- **Vitamina B5, B6, B12:**
cereals integrals, llevat de cervesa, llavors de gira-sol, llegums, fruita seca, carn blanca (pollastre, conill) peix, ous.
- **Triptòfan:**
pollastre, platan, tofu, llavors de carbassa, nous, peix, avocat.
- **Omega3 (DHA, EPA):**
peix blau (sardines, truita de riu, salmó, verat, tonyina) nous, algues, llavors de lli.
- **Fibra:**

Fig.4 Consells dietètics per al tractament de l'estrès (Fitxes de la BBS del COFB).

rics en àcid araquidònic. La cafeïna, l'alcoholol, el sucre refinat, la sal i els greixos saturats s'haurien de reduir al màxim perquè afavoreixen la persistència i l'augment de la hipertensió, la diabetis, la dislipèmia, els ulcus duodenals, els desordres intestinals, entre altres alteracions que propicia l'estrès (fig.3).⁴

La piramide de la figura 3 és una representació gràfica dels diferents aliments relacionats amb l'estrès. Des de la base de la piràmide al vèrtex dis-

minueix en quantitat i freqüència el consum dels aliments aconsellats en cas d'estrès.

A la BBS del COFB hi ha disponibles fitxes amb consells dietètics (fig.4) i possibles dietes (fig 5) per a persones que tenen estrès. Aquestes fitxes estan pensades perquè el farmacèutic, des de la farmàcia comunitària, les pugui imprimir i les utilitzi com a eines per prevenir, detectar i millorar els possibles casos d'estrès.

Dieta antiestrès

Més informació a:
www.farmacuticonline.com

	Dilluns	Dimarts	Dimecres	Dijous	Divendres	Dissabte	Diumenge
 Esmorzar	1 iogurt bifidus 1 tallat (100cc llet desnatada) + 20g ametlles	1 iogurt bifidus 1 tallat (100cc llet desnatada) + 4/5 nous	1 iogurt bifidus 1 tallat (100cc llet desnatada) + 20g ametlles	1 iogurt bifidus 1 tallat (100cc llet desnatada) + 4/5 nous	1 iogurt bifidus 1 tallat (100cc llet desnatada) + 4/5 nous	1 iogurt bifidus 1 tallat (100cc llet desnatada) + 20g d'ametlles	1 iogurt bifidus 1 tallat (100cc llet desnatada) + 4 nous
 Mig mati	75g pa integral 1 terrina petita formatge fresc 1 cullerada postres d'oli d'oliva verge 1 taronja	75g pa integral 40g formatge semi "light" 1 cullerada postres d'oli d'oliva verge 2 kiwis	75g pa integral 1 terrina petita de formatge fresc 1 cullerada postres d'oli d'oliva verge 2 kiwis	50g pa integral 40g formatge semi "light" 1 cullerada postres d'oli d'oliva verge 1 taronja	75g pa integral 1 terrina petita formatge fresc 0% 1 cullerada postres d'oli d'oliva verge 2 mandamines	75g pa integral 1 llauna petita tonyina al natural 1 cullerada postres d'oli d'oliva 2 kiwis	75g pa integral 1 terrina petita formatge fresc 0% 1 cullerada postres d'oli d'oliva verge 2 kiwis
 Dinar	Patata + mongeta tendra 75g filet tonyina planxa + julivert 1 cullerada sopera d'oli d'oliva verge 75g pa integral 2 mandamines	1 plat fons d'espinacs bullits 70g de pasta integral 75g pollastre planxa 1 cullerada sopera d'oli d'oliva verge 50g pa integral 1 taronja	1 plat d'endívies 70g llenties cuites 1 pebrot vermell 50g calamars planxa 2 cullerades soperes d'oli d'oliva verge 50g pa integral 1 iogurt desnatat	Escalivada Patata al forn 75g pollastre al forn 50g pa integral 1 cullerada sopera d'oli d'oliva verge 1 taronja	Carbassa amb 40g mongetes del ganxet 75g pollastre al forn 50g lluç planxa 75g pa integral 1 cullerada sopera d'oli d'oliva verge 2 kiwis	1 plat d'escarola Xampinyons 70g macarrons 50g cam picada de pollastre 1 cullerada sopera formatge semi 75g pa integral 1 cullerada d'oli 1 iogurt desnatat	Amanida d'enciam i tomàquet Caldo de pollastre amb fideus 125g llom de porc magre 50g pa integral 1 cullerada d'oli d'oliva 1 iogurt desnatat
 Berenar	1 iogurt desnatat 250g fruita	1 iogurt desnatat 250g fruita	1 iogurt desnatat 250g fruita	1 iogurt desnatat 250g fruita	1 iogurt desnatat 250g fruita	1 iogurt desnatat 250g fruita	1 iogurt desnatat 250g fruita
 Sopar	Amanida d'enciam, tomàquet i pastanaga 60g d'arròs integral 1 truita (1 ou) 50g pa integral iogurt desnatat	Amanida d'enciam, tomàquet i pastanaga 150g de patata al forn + 100g lluç 75g pa integral 1 iogurt desnatat	1 plat de bledes bullides + patata petita 1 llauna petita de tonyina al natural 75g pa integral 1 taronja	Amanida d'enciam amb tomàquet 60g d'arròs integral 1 truita (1 ou) 50g pa integral 1 iogurt desnatat	Amanida d'espinacs crus 30g formatge Parmesà 150g patata forn 100g salmó 50g pa integral 1 iogurt desnatat	1 plat de mongeta tendra + 1 patata petita 1 ou dur 50g pa integral 1 taronja	Escalivada 40g Pernil ibèric 50g pa integral + tomàquet 2 mandamines

Fig.5 Dieta per al tractament de l'estrès (fitxes de la BBS del COFB).

BIBLIOGRAFIA

1. American Institut of Stress (AIS). Programa de formació para manejar el estrés; 2014.
2. Campillo JE. El mono estresado. 1ª ed. Barcelona: Crítica; 2012.
3. Pardos C. L'estrès i l'estat nutricional (projecte de final de grau de nutrició); 2009.
4. Agulló J, Bovet T, Pardo C. La cuina antiestrès. 1ª ed. Barcelona: Viena Edicions; 2009.
5. Sabater G. El estrés y su detección por el laboratorio (discurso del acto de ingreso de la Real Academia de Farmacia); 2007.

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 galeres.

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: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16):606-12.
 - **Capítol d'un llibre**
Autor/s del capítol. En: Director/Coordinador/Editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació: Editorial; any. Pàg inicial i final del capítol. Mehta SJ. Dolor abdominal. En Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
 - **Article de revista a Internet**
Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista en Internet] any [data consulta]; volum (número):[extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet] 2003 septiembre-diciembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revi2a.html>
 - **Part d'una pàgina o Web**
Títol de la pàgina [seu Web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [número de pàgines o pantalles]. Adreça electrònica. American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
- Els treballs tramesos als autors per a la revisió de galeres han de ser retornats en un termini d'una setmana.
- El Consell de redacció es reserva el dret a no acceptar els treballs que no consideri apropiats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.

CIRCULAR



FARMACÈUTICS INNOVADORS. Número 50.

Una col·laboració de

SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Ramon Jordi i González

(Barcelona, 1926 - 2007)

El personatge. De caràcter enèrgic, inquiet i liberal i sempre fidel als seus principis, destacà en el camp de la Farmàcia i, extraordinàriament, en el de la història de la farmàcia. També en el del periodisme farmacèutic, especialment d'opinió, firmant en moltes ocasions amb pseudònims, molts dels quals ben coneguts en el seu entorn més amigable. Fou un treballador nat que comptà sempre amb el suport i la col·laboració de la seva esposa, Isabel Bonjoch, i també amb el de molts amics incondicionals que li donaren suport en els moments difícils, que foren molts, i especialment després de patir una terrible afecció ocular gairebé invalidant.



El farmacèutic. Inicià la carrera de Farmàcia a la Universitat de Barcelona, el curs 1945-46 i obtingué la llicenciatura el 1951. L'any 1971 va aconseguir el grau de doctor. El 1972 va ingressar com a numerari a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona (actualment de Catalunya) i el 1979 va ser elegit acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina. El 1952 es constituí com a director tècnic i propietari del "Laboratorio Tura, Jordi y Cia." d'especialitats veterinàries, que mantingué fins al 1975. El 1955 passà a ser propietari titular d'una d'oficina de farmàcia a Barcelona, que el 1973 traslladà al carrer Santuari 53, i la hi mantingué fins al 3 de juny de 1996, que la traspassà. El 1960, molt interessat en la política farmacèutica, entrà de ple en la vida corporativa col·legial barcelonina. La relació amb el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona continuà viva durant molts anys, pràcticament fins al 1993, quan cessà en la direcció de la revista Circular Farmacèutica. El curs 1966-67 passà a ser col·laborador de la càtedra d'història de la farmàcia i legislació farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de Barcelona i el curs 1967-68 professor ajudant fins al curs 1971-72 que va signar contracte de professor ajudant de classes pràctiques per al curs 1972-73, càrrec que es prolongà fins al curs 1977-78. A partir del març de 1979, passà a ser col·laborador de la càtedra d'història de la medicina.

La innovació. La seva aportació a la història de la Farmàcia va ser de tal magnitud i importància que la historiografia farmacèutica catalana va fer un salt gegantí. Les seves troballes documentals, fruit d'una tenaç recerca en arxius, i la seva interpretació crítica del context històric, donaren cos i una nova mirada a la història de la farmàcia catalana.

L'any 1988, decebut de l'entorn historicofarmacèutic del país, fundà a Piacenza (Itàlia) la Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana. Aquella societat, de caràcter internacional, fracassaria, però la refundà a Barcelona el 10 de setembre de 1991, amb el mateix nom, però amb un àmbit preferent d'actuació a Catalunya va ser l'actual Societat Catalana d'Història de la Farmàcia.

Per saber-ne més. Sorní i Esteve, Xavier: "Biografia i recordança del Molt Il·ltre. Dr. Ramon Jordi González". Revista de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 3a. època, n. 33, desembre 2008, 47-54.

R. Bonet, SCHF

Societat Catalana d'Història de la Farmàcia

(Barcelona, 1991)

L'entitat. L'origen de la idea que portaria a la creació de la Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana (actualment Societat Catalana d'Història de la Farmàcia), està, d'una banda, en l'interès que el doctor Ramon Jordi González tenia perquè no es perdés tota la documentació que va poder recollir en el període 1958/1981, derivada dels fets aflorats el desembre de 1958 en el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. Alhora, creia en la possibilitat que la documentació anés augmentant amb els anys mitjançant donacions. Aquesta idea, però, s'anà gestant molt lentament. Persona crítica i molt vinculada a tots els organismes i institucions relacionades amb la història de la farmàcia, al final es convencé que cap país li oferiria prou confiança per dipositar la seva documentació. Així, durant el Congrés Internacional d'Història de la Farmàcia celebrat a Piacenza (Itàlia), el 1988, va proposar la creació d'una societat internacional per interessar-la en el coneixement de la història de la farmàcia catalana. Aquell intent de crear aquella societat al final no sortí bé. Per això, el dia 10 de setembre de 1991, fruit de contactes previs, ell i cinc persones més signaren el document de la refundació de la societat, amb Catalunya com a un àmbit preferent d'actuació.



Caràcter farmacèutic. La finalitat d'aquella nova Societat era clarament històrico-farmacèutica, però restava oberta també a la ciència farmacèutica. El 2005, la Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana, per especialitzar-se més i, alhora, reduir el nom, canvià la denominació per Societat Catalana d'Història de la Farmàcia. Tot i el caràcter marcadament farmacèutic, de bon principi i fins a dia d'avui, ha incorporat com a socis estudiosos d'altres branques.

La innovació. La concepció de la Societat és la clau per comprendre encara avui, després de 24 anys d'existència, les raons del seu èxit, malgrat les dificultats que ha hagut d'anar superant. I és que la fundació de la Societat fou una autèntica innovació. Un primer aspecte és el plantejament que per assolir els objectius traçats necessitava una total independència, és a dir, sense sotmetiment a altres entitats ni organismes més enllà de pactes i convenis revisables. Un segon punt és l'arrelament en la societat civil, i, encara un tercer, el caràcter amigable de l'associació, envers la història i la ciència farmacèutica catalana i envers els seus socis.

Per saber-ne més. Jordi González, Ramon. "El naixement la Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana resultat d'un llarg i accidentat camí". Butlletí de la SAHCFC, (27) 10/22 (2001).

X. Sorní, SCHF

VADEMECUM CULTURAL

Maillol i Grècia

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

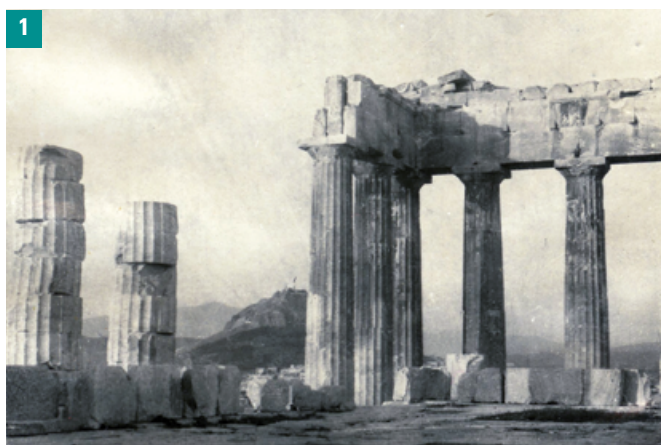
3



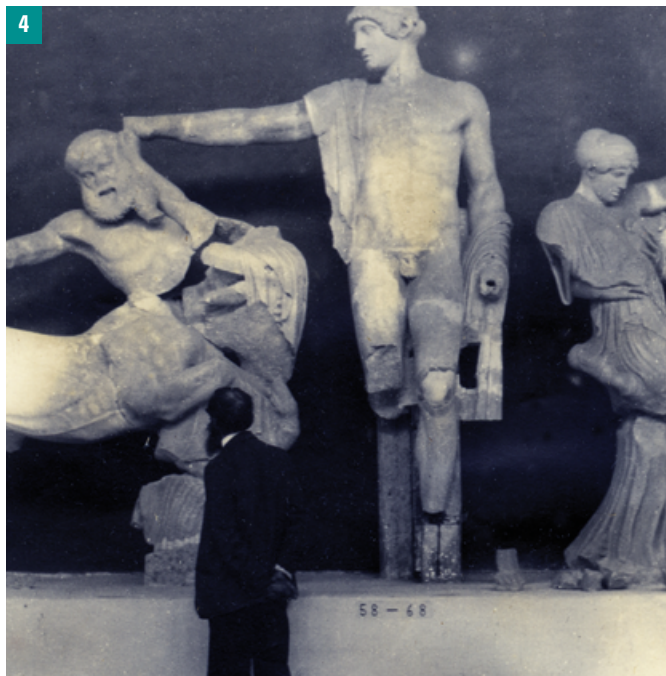
Al darrer mes d' abril, el Museu Frederic Marès de Barcelona va inaugurar una magnífica exposició dedicada al viatge que l'escultor Aristides Maillol (Banyuls de la Marenda, Rosselló, 1861-1944) va fer a Grècia el 1908. Acompanyat del mecenes, el comte Harry Kessler, i de l'escriptor vienès Hugo von Hofmannsthal, l'aventura que va durar dos mesos destil·la poesia pels quatre cantons, no en va ha estat comissariada pel poeta i escriptor Àlex Susanna.

Visitar l'antiga Grècia, la ciutat d'Olímpia, el Partenó d'Atenes i Delfos representà per a Maillol una experièn-

1



4



cia transcendent, un fet cabdal que intensificarà el seu gust pels cànons i la cultura hel·lènica i refermarà, com diu Susanna, el seu ideal estètic.

L'escultura Mediterrània (1905), considerada una de les peces més importants de l'artista, fonamental en el món de l'art, dona la benvinguda al visitant al Pati del Museu, al fons una fotografia gegant amb la imatge de Maillol meditatiu que mira les muntanyes des del santuari de Delfos. A la sala d'exposicions temporals, hi han distribuïdes 22 escultures de format petit, de diversos materials, procedents de la Fundació Dina Vierny-Museu Maillol de París, i de col·leccionistes particulars. També s'hi exposa un magnífic recull de material relacionat amb el viatge a Grècia, el dietari i el quadern de dibuixos de l'escultor, dos olis, fotografies, dos plànols

2



amb l'itinerari del viatge, documents i la projecció de dos vídeos, l'un de fotografies fetes per Harry Kessler i l'altre dels dibuixos que va fer durant el viatge.

En una petita sala contigua s'hi projecta el curtmetratge "Aristide Maillol sculpteur", una versió abreujada de l'entrevista que Jean Lods, cineasta, va fer-li al taller de Banyuls, un any abans de morir. Segurament l'espectador quedarà atrapat pel cúmul de sensacions que produeix tot plegat, la meravellosa mostra, i sentirà la imperiosa necessitat de repetir la visita una i una altra vegada.

MAILLOL I GRÈCIA, al Museu Marès de Barcelona, estarà oberta fins al 31 de gener del 2016. Tenim temps de gaudir d'un dels artistes més influents en la generació d'escultors noucentistes catalans i també un referent indiscutible en l'univers escultòric. En

aquesta ocasió, el Museu ha editat un catàleg on hi han col·laborat distintes personalitats, i on hi trobem dos articles d'Àlex Susanna. També esmentar que el mes de juny es farà un acte de presentació de l'edició bilingüe del quadern del viatge a Grècia "Notes d'un voyage a Grèce" de Maillol.

5



1. El Partenó a l'Acropolis
Foto: Harry Kessler © Fundació Dina Vierny-Museu Maillol, París
2. Mediterrània, 1905. Col·lecció particular
Foto: Société Arts-Franc SA © Jean-Alex Brunelle
3. Maillol al santuari de Delfos
Foto: Harry Kessler © Deutsches Literaturarchiv Marbach
4. Maillol al Museu d'Olimpia
Foto: Harry Kessler © Fundació Dina Vierny-Museu Maillol, París
5. Maillol amb un model a Faleró, Atenes
Foto: Harry Kessler © Fundació Dina Vierny-Museu Maillol, París

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

 À G O R A
FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
de MADRID

El farmacèuticonline
sempre al seu costat
www.farmaceuticonline.com



... i molt més