

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 74 N° 1 PRIMER TRIMESTRE 2016



FARMACOTERÀPIA
Innovació:
robotització i
preparació de
quimioteràpia

FARMACOTERÀPIA
Edoxaban:
un altre
anticoagulant
oral més

FARMACOTERÀPIA
Angiodemes:
tractaments
disponibles





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



Editorial	4
T. Casasín	
Farmacoteràpia	
TIPUS D'ANGIOEDEMES I TRACTAMENTS DISPONIBLES	5
C. Ibáñez, C. Alerany, A. Coma	
EDOXABAN, CARACTERÍSTIQUES I POSICIONAMENT EN LA TERÀPIA ANTICOAGULANT	14
M. Duero	
INNOVACIÓ EN L'ELABORACIÓ DE TRACTAMENTS DE QUIMIOTERÀPIA A LA FARMÀCIA HOSPITALÀRIA. IMPLANTAR LA ROBOTITZACIÓ EN LA PREPARACIÓ	19
E. Lizano, J. M. Guíu	
Espigolant	27
N. Casamitjana	
Alimentació i nutrició	
FITXA DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN PACIENTS HIPERTENSOS	28
M. Iracheta	
Salut pública	
LA TRAGÈDIA DE LA TALIDOMIDA A ESPANYA, 1959-1965	31
F. Parrilla	
Innovadors	35
R. Viader	
Vademecum Cultural	36
M. Ramoneda	

Vol. 74, núm. 1, gener-març 2016

Director i Director científic: Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** Francesc Llambí Mateos, Mercè Barau Germes, Marian Carretero Colomer, Josep Manel Llop Talaverón, Xavier Prat Borrell, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Núria Bosch Sagrera, Montserrat Amorós Sedó, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, M. José Alonso Osorio, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusi, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Disseny i maquetació:** Àlex Requena - www.reke.es **Impressió:** Eivissa&Associats.

Dipòsit legal: GI 97-1960 ISSN 0009-7314.

La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament tots els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona num. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q08660021.

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

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

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

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

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

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

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

El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de tercers 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 el darrer editorial fèiem referència a les beques col·legials 2014-2015 i comentàvem els resultats obtinguts pels autors. Aquest primer trimestre, volem recordar-vos que la convocatòria de dues beques col·legials centrades en projectes professionals va acompanyada d'una tercera adreçada a la innovació en el camp farmacèutic.

Aquesta beca d'innovació està destinada a premiar projectes de l'àmbit de productes, de serveis, de processos, de màrqueting o d'organització el resultat dels quals incentivin l'increment de valor afegit en termes de salut i econòmics. Els projectes han de tenir una translació clara a qualsevol dels àmbits professionals i han d'incloure també una memòria econòmica que defineixi el pla de negoci.

Tan important com les beques és la recerca farmacèutica que genera cada any una despesa important destinada especialment a nous fàrmacs orientats al tractament de malalties cròniques a fi de revertir més fàcilment la gran inversió que representa el descobriment d'un nou medicament fins que rep l'aprovació de les agències reguladores i surt al mercat.

Tret dels nous medicaments antivirals indicats en el tractament de l'hepatitis C crònica d'una durada d'entre 12 i 24 setmanes amb una eficàcia superior al 90% i un cost molt elevat, la major part de nous fàrmacs que s'incorporen al mercat farmacèutic són fàrmacs biosimilars, anticossos monoclonals adreçats al tractament de malalties cròniques com la diabetis, la hipercolesterolèmia, l'artritis reumatoide, la psoriasi, la malaltia inflamatòria intestinal, antídots dels nous anticoagulants, antineoplàstics...

D'aquesta manera podem veure que la innovació porta nous medicaments per a indicacions molt concretes avalades per assajos clínics pivots, però que només l'anàlisi i avaluació de l'efectivitat que tenen en la pràctica clínica real pot definir el posicionament terapèutic en la farmacoteràpia convencional.

Cal preparar-nos per rebre els nous fàrmacs per al tractament de la hipercolesterolèmia familiar homozigòtica o heterozigòtica o la hipercolesterolèmia en pacients d'alt risc cardiovascular que no aconsegueixen nivells òptims de colesterol LDL malgrat seguir un tractament a dosis màximes d'estatines associades a ezetimiba, o que no toleren estatines. Aquests nous medicaments són els inhibidors de la proteïna PCSK9 com el ja comercialitzat evolocumab o el proper arilocumab i en un futur bococizumab, tots medicaments administrats per via subcutània i amb costos anuals molt elevats però que són capaços de reduir els nivells de LDL al voltant del 60% amb una tolerància òptima i que caldrà avaluar en la pràctica clínica habitual.

De la mateixa manera, ja tenim el fàrmac idarucizumab que suprimeix l'efecte anticoagulant del nou anticoagulant dabigatran i en poc temps tindrem andexanet alfa, supressor de l'efecte dels medicaments anti Xa rivaroxaban, apixaban i edoxaban. Per no parlar de nous immunosupressors com secukinumab en psoriasi, espondiloartritis o artritis psoriàsica, vedolizumab en malaltia inflamatòria intestinal, insulina glargina biosimilar en diabetis i molts altres medicaments.

Des d'aquí volem animar el col·lectiu farmacèutic a desenvolupar estudis postcomercialització d'aquests productes per intentar avaluar els medicaments amb més efectivitat i eficiència en la pràctica clínica habitual. Les beques convocades pel COFB són una gran oportunitat i ens agradaria avaluar projectes originals en aquest sentit.

FARMACOTERÀPIA

Tipus d'angioedemes i tractaments disponibles

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

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

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

L'angioedema és una inflamació localitzada i autolimitada dels teixits subcutanis i de les submucoses deguda a un increment transitori en la permeabilitat vascular causat per l'alliberament de diferents tipus de mediadors vasoactius¹. Es pot manifestar juntament amb urticària (l'anomenada síndrome urticària-angioedema) ja que en bona part comparteixen el mecanisme fisiopatològic: la vasodilatació aguda de vasos petits i l'augment de la permeabilitat vascular que provoca l'extravasació de plasma i de macromolècules, fenomen que en el cas de la urticària es produeix en l'epidermis, mentre que en l'angioedema la vasodilatació té lloc en teixits més profunds. Per contra, hi ha altres formes d'angioedema que no van acompanyades d'urticària, com és el cas de l'angioedema hereditari^{2,3}, i que són l'objecte d'aquesta revisió.

CLASSIFICACIÓ DE L'ANGIOEDEMA

L'angioedema es pot classificar de diferents maneres: segons que el mediador implicat sigui la histamina o la bradixinina i segons que el seu origen sigui hereditari, adquirit o per fàrmacs.

Angioedema de tipus histaminèrgic

S'associa a reaccions al·lèrgiques i és una de les manifestacions clíniques d'hipersensibilitat més freqüents. És causat per l'alliberament de mediadors vasoactius com histamina, prostaglandines, leucotriens o factor activador de plaquetes (PAF) per part dels mastòcits activats. La majoria d'aquestes reaccions d'hipersensibilitat són induïdes per aliments, picadures d'insectes, pol·len, caspa animal i d'altres, si bé moltes vegades se'n desco-

neix el factor activador⁴. La lesió típica de la urticària és la favassa, erupció cutània amb una elevació circumscrip- ta i transitòria, de consistència elàstica, superfície llisa i un color rosat

pàl·lid, que en general va acompanyada d'intensa coïssor i s'estén per tota la superfície corporal (Figura 1). Les favasses tendeixen a desaparèixer en un interval d'entre 1 i 24 hores i no deixen lesió residual a la pell.



Figura 1. Urticària amb favasses

Angioedema de tipus bradixinèrgic

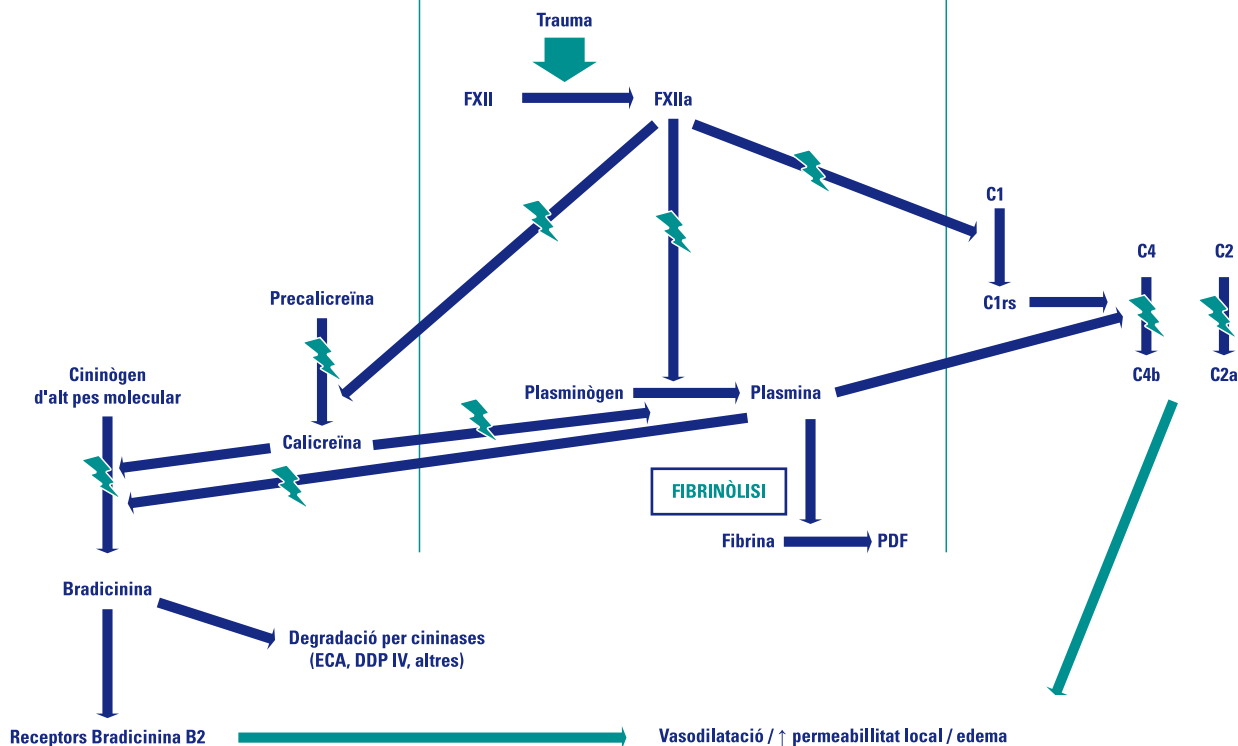
2.1 Angioedema hereditari (AEH)

És una alteració genètica autosòmica dominant poc freqüent (1/10.000-50.000) deguda a diferents mutacions de SERPING1, gen localitzat al cromosoma 11 i que codifica l'inhibidor C1-esterasa, una proteïna plasmàtica que controla l'activació del sistema cal·licreïn-cinines, la via del complement i de la coagulació intrínseca^{1,5,6}. El dèficit o la disfunció de l'inhibidor C1 provoca la síntesi i l'alliberament incontrolat de bradixinina, un potent mediador vasoactiu d'inflamació que provoca les crisis recurrents d'angioedema sense que s'associï urticària (figura 2). El dany inflamatori també provoca l'alliberament d'autoantígens que poden desencadenar una resposta autoimmune: hi ha bibliografia que relaciona l'AEH amb la presència de diferents tipus de malal-

Les crisis d'AEH es caracteritzen clínicament per ser episodis aguts i recurrents de dolor causat per la inflamació de zones laxes de la pell, que poden produir la

L'angioedema que es produeix sense urticària és menys pruriginós que quan hi ha la síndrome urticària.

SISTEMA DEL COMPLEMENT



 Indica els passos que són bloquejats per l'inhibidor C1.



Figura 3. Angioedema labial

angioedema i és precedit per una sensació de formigueig o parestèsia a la zona on apareixerà. La inflamació acostuma a aparèixer de forma lenta i habitualment desapareix de forma espontània en 48-72 hores^{2,12}.

Els símptomes d'AEH acostumen a aparèixer en la infància als 5-11 anys, però també poden aparèixer a qualsevol edat. Malgrat que en els pacients diagnosticats s'identifiquen antecedents familiars d'AEH, fins a un 20-25% presentarà mutacions *de novo* sense antecedents^{1,5}. S'han descrit algunes circumstàncies que poden desencadenar les crisis d'AEH, com són traumatismes físics, procediments quirúrgics, mèdics i dentals (intervencions quirúrgiques orals o maxil·lofacials i extraccions dentàries sobretot), falta de descans nocturn, estrès emocional, bipedestació prolongada i alguns fàrmacs. També pot empitjorar per factors hormonals, com els estrògens, motiu pel qual els anticonceptius orals i els productes per molèsties de la menopausa poden ser perillosos. En aquests pacients també estan contraindicats els inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA)^{1,2,12}.

2.2 Angioedema per dèficit adquirit d'inhibidor C1 (AEA)

Menys freqüent, s'associa a tumors hematològics limfoproliferatius incloent-hi gammapaties monoclonals de significació incerta (MGUS en les sigles anglosaxones) o limfoma no-Hodgkin. Es relaciona amb el consum de l'inhibidor C1 per part de les cèl·lules B limfoides (tipus I) o amb la presència d'autoanticossos contra aques-

ta molècula (tipus II). Alteracions autoimmunes com el lupus s'han descrit també en associació amb l'AEA¹³. Els símptomes són iguals als de l'AEH, amb un risc elevat de presentació a la laringe i, per tant, d'emergència mèdica. Però a diferència de l'AEH, acostuma a manifestar-se en edats més avançades, a partir dels 40 anys¹⁴.

El tractament citotòxic de la malaltia limfoproliferativa de base reverteix l'alteració del sistema del complement i millora la simptomatologia d'angioedema¹⁵.

2.3 Angioedema iatrogènic

2.3.1 Inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA)

En persones predisposades genèticament, l'administració d'IECA pot donar lloc a angioedema, especialment en llavis, llengua i laringe; aquesta localització és més freqüent en l'angioedema causat per IECA que en l'AEH¹⁶. La incidència d'angioedema causat per IECA es xifra en 0,2-2,5% dels pacients en tractament^{17,18,19,20}, però podria ser superior (fins a un 11% en un estudi de Zingale et al.²¹). Un 39-46% de les hospitalitzacions per angioedema, són atribuïdes a un IECA²². L'administració d'IECA també pot desencadenar crisis d'angioedema en l'AEH, AEA i angioedema idiopàtic^{1,23}.

A diferència de les reaccions d'hipersensibilitat a altres fàrmacs, l'angioedema causat per IECA no apareix de forma immediata, pot trigar fins a un mes després d'iniciat el tractament, però més d'un 25% dels pacients presenten el primer episodi sis mesos o fins a un any després de l'inici de l'IECA. Aproximadament un 50% d'aquests pacients presenten recurrències de l'angioedema, fins i tot mesos després d'haver finalitzat el tractament amb l'IECA²⁴.

El mediador és la bradiginina ja que el bloqueig de l'enzim convertidor de l'angiotensina prolonga la inactivació de la bradiginina i, per tant, els efectes augmenten. Possiblement també hi contribueix l'acumulació d'altres substàncies vasoactives com la substància P²³. S'ha descrit un risc més elevat d'angioedema per IECA en fumadors, afroamericans, majors de 65 anys, dones, trasplantats i en tractament amb gliptines, immunosuppressors mTor o alteplasa^{25,26,27,28,29}. Tot i que amb menor freqüència, també s'han descrit casos d'angioedema

amb els antagonistes del receptor d'angiotensina II (ARA-II) i amb aliskiren (inhibidor de la renina), en especial si prèviament han experimentat aquest efecte advers amb IECA^{30,31}.

2.3.2 Gliptines

Els antidiabètics inhibidors de la dipeptidil peptidasa IV, DPP IV o gliptines, també s'han relacionat amb episodis d'angioedema, habitualment durant el tractament concomitant amb IECA. L'administració de vidagliptina en pacients que reben IECA pot augmentar fins a quatre vegades el risc de patir angioedema (OR: 4,57 [IC95% 1,57-13,28]); també s'ha descrit aquest augment amb saxagliptina^{27,28}. Això es deu a un augment de bradixinina i de substància P, dos potents mediadors vasoactius implicats en l'angioedema. El mecanisme principal de degradació de la bradixinina és a través de l'enzim convertidor d'angiotensina, però hi ha d'altres rutes alternatives que inclouen la DPP IV, especialment si la via de l'ECA està inhibida, i que també afecten la degradació de la substància P³².

2.3.3 Alteplasa

L'angioedema orolingual és una complicació poc freqüent del tractament de l'íctus isquèmic amb l'activador del plasminogen tissular (tPA), entre un 0,2 i un 5,1%. El tractament previ o concomitant amb IECA i la localització de l'infart en l'artèria cerebral mitjana s'associen a un risc més elevat d'aquesta complicació^{29,33}. Es recomana monitorar la possible aparició d'aquest efecte advers, especialment en les primeres hores després de l'administració de l'alteplasa ja que en alguns casos l'afectació orofaríngia pot ser greu i requerir mesures urgents.

Angioedema idiopàtic

En alguns casos poc freqüents, l'angioedema no és mediat per l'activació de mastòcits i l'alliberament d'histamina, i tampoc ho és pel sistema de la bradixinina, motiu pel qual alguns autors l'han classificat com a angioedema idiopàtic i se'n desconeix el mecanisme fisiopatològic subjacent^{1,2}.

DIAGNÒSTIC

La presentació clínica orienta a un angioedema mediat per histamina o per bradixinina (taula 1). També cal

Taula 1. Aspectes diferenciadors de l'angioedema de tipus bradicinèrgic i histaminèrgic (Adaptat de Lang DM, et al¹ i Triggiani M, et al²).

	Angioedema per dèficit d'inhibidor C1	Angioedema al·lèrgic
Mediador	Bradixinina	Histamina
Urticària	-	+
Pruïja	-	+
Inici i durada	Lent (hores) / 48-72h (o més)	Ràpid (min) / 12-24 h (<48h)
Pròdroms	Molt freqüent, sensació formigueig i eritema marginatum (fins a un 50% dels casos)	-
Edema laringe	+	+/-
Broncoespasme	-	Freqüent
Dolor abdominal	Molt freqüent en AEH, estrany però pot aparèixer en AE per IECA	Molt estrany
Hipotensió	-	+
Lesions	Pàl·lides	Vermelloses
Història familiar	+ (fins a un 75% dels casos d'AEH)	-
Diagnòstic	Inhibidor C1 (nivells i funcionalitat), C4 i C1q Autoanticossos inhibidor C1 Mutacions FXII	Proves cutànies o test in-vitro d'hipersensibilitat immediata
Tractament	Inhibidor C1 Icatibant	Evitar l'al·lèrgen o desencadenant Antihistamínic Esteroides Epinefrina

investigar els antecedents familiars d'AEH, presents en un 75% dels casos.

Les crisis d'AEH acostumen a presentar-se en la infància, mentre que l'AEA per dèficit d'inhibidor C1 és més propi d'edats adultes. En els pacients amb dolor abdominal recurrent, amb inflamació de cara o extremitat i en absència d'urticària associada, s'hauria de descartar l'AEH¹¹.

El diagnòstic d'AEH a nivell analític es fa mitjançant la determinació en plasma del nivell i de la funció de l'inhibidor C1 i de C1q, que són inferiors al 50% del normal. Els nivells de C4 estan reduïts en el 100% dels casos durant les crisis d'angioedema per dèficit d'inhibidor C1, i en canvi estan normals entre episodis; en cas contrari, cal cercar un diagnòstic alternatiu.

En el cas que se sospiti d'AEA, es recomana fer la determinació d'autoanticossos d'inhibidor C1 ja que els nivells de C1q són baixos, mentre que en l'AEH són normals. Si malgrat la clínica i la història suggestiva d'angioedema bradicinèrgic, les proves analítiques

són correctes, es pot considerar l'anàlisi de mutacions genètiques en el factor FXII per confirmar l'AEH tipus III^{1,34}.

Finalment, es classifiquen com a angioedemes idio-pàtics aquells casos en què no s'identifiquen alteracions analítiques ni genètiques, tot i presentar clínica^{1,2}.

Els criteris diagnòstics del dèficit d'inhibidor C1 establerts per consens s'indiquen a la taula 2; cal la presència d'un criteri clínic major i un de laboratori³⁵.

El diagnòstic acostuma a endarrerir-se perquè els símptomes poden estar presents en altres malalties, circumstància que pot donar lloc a un tractament inadequat i a una reducció de la qualitat de vida del pacient. A més, la naturalesa dels atacs greus i impredecibles porten associada una càrrega emocional elevada de pacients i familiars. Hi ha qüestionaris de qualitat de vida específics per a l'angioedema³⁶.

TRACTAMENT DE L'ANGIOEDEMA BRADICINÈRGIC

Tot i que les presentacions clíniques puguin ser similars, els diferents tipus d'angioedema responen a tractaments específics. Les formes mediades per bradixinina no responen a antihistamínics, corticoides o epinefrina, tractaments que sí que són útils en l'angioedema de tipus histaminèrgic o al·lèrgic.

La teràpia s'ha d'individualitzar i inclou tractament a demanda i l'opció de profilaxi a curt o llarg termini.

Tractament agut

AEH

Entre les mesures generals és essencial identificar el factor desencadenant i evitar-lo, i vigilar la permeabilitat de la via aèria pel risc d'asfíxia i mort. La decisió de tractar l'episodi agut d'AEH pot variar en funció de la localització i la gravetat dels edemes³⁷. Si són perifèrics o

lleus i autolimitats no acostumen a requerir tractament, però en cas d'afectació de la via respiratòria superior cal actuar i pot ser necessari fer una intubació precoç abans que l'edema de laringe empitjori perquè dificultaria la maniobra. En cas de sospita d'AEH, no es recomana fer endoscòpia per determinar la presència d'edema laringi perquè podria desencadenar l'angioedema¹¹.

Els tractaments actualment disponibles a Europa són concentrats rics en inhibidor C1 i un blocador dels receptors B2 de la bradixinina (icatibant). En cas de no tenir aquests tractaments, l'administració de plasma fresc congelat podria ser útil com a segona línia de tractament, si bé l'evidència de l'eficàcia prové de sèries de casos i no d'assajos clínics^{1,38} (taula 3). Als EEUU hi ha comercialitzat un inhibidor de cal·licreïna anomenat ecalantida, que evita la formació de bradixinina però no està disponible a Europa.

El tractament s'hauria d'iniciar de forma precoç i fer vigilància intensiva del pacient en un centre hospitalari per si calen altres teràpies complementàries. L'ús d'opioides pot ser necessari en cas de dolor abdominal intens i també d'antiemètics i espasmolítics. En cas d'hipotensió, serà necessari fer reposició de volum amb fluïdoteràpia i valorar el tractament per l'angioedema^{37,39}.

AEA

El tractament de la malaltia de base (malaltia limfoproliferativa o autoimmune) millora l'angioedema^{1,15,35}.

Angioedema per fàrmacs

L'angioedema per IECA acostuma a ser autolimitat a hores o dies, però cal suspendre el tractament amb l'hipertensor. Recordar també que les gliptines poden augmentar el risc d'angioedema en pacients tractats amb IECA predisposats, com s'ha comentat anteriorment^{27,28}.

Taula 2. Criteris diagnòstics del dèficit d'inhibidor C1 (Agostoni, *et al.*³⁵)

Criteris clínics		Criteris de laboratori
Majors	Menors	
Angioedema subcutani no inflamatori autolimitat, sense urticària, recurrent i <12h duració	Història familiar d'angioedema i/o dolor abdominal i/o edema de laringe recurrents	Nivells d'inhibidor C1 <50% del normal en dues determinacions separades un mes, amb el pacient en estat basal i després del primer any de vida
Dolor abdominal amb remissió espontània, sense etiologia clara, recurrent i duració >6h		Funció de l'inhibidor C1 <50% del normal en dues determinacions separades un mes, amb el pacient en estat basal i després del primer any de vida
Edema de laringe recurrent		Mutació en el gen de l'inhibidor C1 que altera la seva síntesi proteica i/o funció

En casos greus d'angioedema pot ser necessari hospitalitzar i administrar tractament farmacològic com en l'AEH, malgrat que es tracta d'un ús fora de fitxa tècnica o *off-label*. El concentrat d'inhibidor C1 i l'icatibant s'han mostrat útils en les crisis agudes greus, mentre que l'administració de plasma fresc en aquesta situació no està ben documentada^{22,23,40,41,42}.

En cas que aparegui l'angioedema s'han d'evitar tots els IECA, també l'aliskiren, ja que aquest efecte advers és un efecte de classe. Una metanàlisi estima que el risc de recurrència en pacients que han presentat un angioedema per IECA i fan el canvi a un ARA-II és d'un 2-17%, motiu pel qual cal individualitzar la decisió d'utilitzar un ARA-II en aquests pacients i valorar beneficis i riscos, alternatives i preferències de pacients^{1,24,30}.

Profilaxi

2.1 A llarg termini

Si les crisis es produeixen amb molta freqüència i gravetat o si no es controlen amb el tractament a demanda i afecten la qualitat de vida, es pot estudiar la profilaxi a llarg termini. La decisió també s'ha de prendre en funció de la localització i la gravetat dels episodis aguts, accés als serveis de salut urgents, comorbiditats, etc.^{1,37,43}.

La profilaxi a llarg termini pot ser una bona opció a valorar durant l'embaràs, ja que acostumen a augmentar els episodis d'angioedema^{1,44}. La taula 3 recull els tractaments profilàctics disponibles, andrògens atenuats i antifibrinolítics, a més del concentrat d'inhibidor C1.

2.2 A curt termini

Es pot valorar l'administració d'inhibidor C1 abans d'una intervenció o procediment quirúrgic que podria desencadenar un episodi agut d'angioedema. Si es preveu que el trauma sigui mínim, o es disposa del tractament de la crisi, es pot tenir en consideració no administrar aquesta profilaxi abans del procediment^{1,37}. Si no hi ha disponibilitat de concentrat d'inhibidor C1, els andrògens i els antifibrinolítics es podrien tenir en compte com a alternativa en procediments programats^{1,37}.

A continuació es descriuen els diferents tractaments i profilaxis disponibles a Europa (taula 3):

* Concentrat d'inhibidor C1

D'origen plasmàtic, el concentrat d'inhibidor C1 és

útil per via intravenosa en el tractament de les crisis agudes i en la profilaxi a curt termini, té una àmplia experiència d'ús. La infusió del concentrat provoca l'augment plasmàtic de l'inhibidor C1 en 30-60 min i un augment tardà del C4.

L'efectivitat s'ha demostrat en qualsevol localització de l'angioedema. Malgrat no haver-hi estudis doble cec que n'avaluïn l'efectivitat en el tractament de l'edema de laringe, l'estudi obert IMPACT-2 suggereix que és efectiu en el control de l'edema d'aquesta localització⁴⁵.

També hi ha evidència d'efectivitat del concentrat d'inhibidor C1 en el tractament agut i la profilaxi de crisis durant l'embaràs i la lactància⁴⁴ i en l'angioedema causat per IECA^{40,41}. En el cas de l'AEA, la resposta a l'administració d'inhibidor C1 és més difícil de predir, atès la presència d'anticossos contra aquesta molècula^{14,35}.

En un assaig clínic que avaluava l'administració d'inhibidor C1 en profilaxi a llarg termini durant 12 setmanes versus placebo, es va observar una reducció mitjana de 6,47 crisis ($p < 0,001$) en el grup actiu, en relació amb la freqüència, gravetat i durada de les crisis d'angioedema⁴⁶.

N'hi ha dues formes plasmàtiques comercialitzades a Europa (purificat de plasma i nanofiltrat), i una forma recombinant de l'inhibidor C1 (conestat alfa) autoritzada per l'EMA però no comercialitzada a Espanya. Són medicaments d'ús hospitalari administrats generalment a l'hospital; la possibilitat de fer tractament domiciliari o l'autoadministració s'ha de valorar de forma individual, s'ha de facilitar educació al pacient i revisar-ne periòdicament l'ús¹.

L'evidència pel que fa al potencial trombogènic de l'inhibidor C1 plasmàtic és controvertida, però hi ha estudis específics i registres de pràctica real de més de 30 anys que no han demostrat aquesta associació malgrat coexistir factors que poguessin predisposar^{47,48}. En altre context, també s'ha descrit l'ús de l'inhibidor C1 en el tractament d'infart de miocardi, ictus, sèpsia sense evidència d'efecte trombogènic⁴⁹.

* Icatibant

Es tracta d'un blocador selectiu i competitiu dels re-

ceptors B2 de la bradiginina, indicat en les crisis d'AEH. Els estudis publicats disponibles comparen l'icatibant amb placebo o amb àcid tranexàmic, no amb el concentrat d'inhibidor C1, àmpliament utilitzat. Tot i ser *off-label*, l'icatibant també s'ha utilitzat amb èxit en AEH tipus III i en angioedema causat per IECA^{40,50}, però es recomana utilitzar com a primera opció l'administració del concentrat d'inhibidor C1. No hi ha dades d'ús en embaràs i no es recomana, excepte si hi ha una situació d'emergència mèdica i cap altre tractament disponible o no hi ha resposta adequada¹. S'administra lentament per via subcutània a l'àrea abdominal, i pot ser autoadministrat pel mateix pacient després d'haver rebut la formació adequada.

* Andrògens atenuats

El danazol és un androgen alquilat en posició 17-alfa, d'administració oral. El mecanisme pel qual actua és provo-

cant d'una banda l'augment de l'aminopeptidasa-P, que és una cininasa que inactiva la bradiginina, i de l'altra estimulant la síntesi d'inhibidor C1 a nivell hepàtic, i per tant necessita alguns dies per fer efecte. La valoració de l'efectivitat és per la millora clínica i no pels nivells d'inhibidor C1 que s'assoleixen amb el tractament⁵¹. El danazol pot reduir les crisis un 80%, i reduir l'edema de laringe un 95%⁵².

La dosi de danazol està relacionada amb l'eficàcia i la seguretat, motiu pel qual es recomana administrar la menor dosi eficaç i durant el menor temps possible; no s'ha d'utilitzar si no es tolera ni sobrepassar els 200mg/dia. Es recomana monitorar periòdicament els enzims hepàtics i fer ecografies del fetge mentre duri el tractament. Es poden utilitzar en homes a partir de 16 anys i en dones que no estiguin embarassades ni en període de lactància^{52,53,54}.

Taula 3. Tractaments disponibles a Europa per les crisis agudes i la profilaxi de l'AEH

Objectiu del tractament	Principi actiu	Nom comercial	Indicació autoritzada	Via d'administració i posologia	Efectes adversos
Teràpia de reposició	Concentrat d'inhibidor C1 plasmàtic	Berinert® (purificat)	AEH tipus I i II, adults i adolescents	Perfussió IV lenta	Rarament pot produir cefalea, febre, dolor abdominal, o reaccions anafilàctiques tipus exantema. Tot i ser segur, no es pot excloure totalment el potencial risc de transmissió d'agents infecciosos
			-Crisis agudes	-Crisis: 20 U/kg (adults i adolescents)	
			-Profilaxi curt termini	-Profilaxi curt termini (<6h abans del procediment): 1.000 UI (adults) o 15-30UI/kg (adolescents)	
		Cinryze® (nanofiltrat pasteuritzat)	AEH, adults i adolescents	Perfussió IV lenta	
			-Crisis agudes	-Crisis: 1.000 U (adults i adolescents). Pot repetir-se una dosi de 1.000UI si no hi ha resposta en 60 min	
			-Profilaxi curt i llarg termini	-Llarg termini: 1.000 UI cada 3-4 dies (adults i adolescents) -Curt termini (<24h abans del procediment): 1.000 UI (adults i adolescents)	
Antagonista del receptor B2 de bradiginina	Icatibant	Firazyr®	AEH, adults (>18anys) -Crisis agudes	Subcutània (lenta) 30 mg (es pot administrar una 2a dosi després de 6h, i una 3a i després de 6h més; dosi màxima 90mg en 24h)	Reaccions en el punt d'injecció. S'ha d'administrar amb precaució en pacients amb cardiopatia isquèmica aguda o angina de pit inestable
Andrògens atenuats	Danazol	Danazol®	AEH adults Profilaxi llarg termini	Oral La dosi inicial mitjana és de 400-600mg/dia, després de 2 mesos lliures de símptomes es pot reduir a 300 o 200mg/dia, fins a la mínima dosi efectiva	Virilització, cefalees, trastorns visuals, increment de la pressió intracranial, icterícia i alteracions hepàtiques, trombosi, alteració líbido, fotosensibilitat
Antifibrinolítics	Àcid tranexàmic	Amchafibrin®	AEH pediatria, embarassades Profilaxi llarg termini	Oral 1 g/8-12h (adults) 20mg/kg/dia (<18 anys) S'administra 5 dies abans del procediment i 23 dies posteriorment	Risc protrombòtic, alteracions de retina

*** Antifibrinolítics**

L'àcid tranexàmic i l'àcid ϵ -aminocaproic (no disponible a Espanya) actuen inhibint la conversió del plasminogen a plasmina i evitant el consum de l'inhibidor C1. Són menys efectius que el danazol en la profilaxi a llarg termini, si bé alguns pacients amb AEH i AEA i els pacients pediàtrics es poden beneficiar de l'administració^{1,37}. Poden ser útils també en el tractament i la profilaxi durant l'embaràs si el concentrat d'inhibidor C1 no està disponible⁵⁵. Tot i que el tranexàmic travessa la placenta, no s'han observat efectes teratògens, però cal valorar el benefici-risc. En canvi està contraindicat durant la lactància, ja que s'excreta en llet i pot afectar el nadó¹. Entre els efectes secundaris associats hi ha un augment del risc de neoplàsties de retina, motiu pel qual cal fer

seguiment a nivell oftalmològic³⁷.

Atenció farmacèutica

És important fer educació al pacient per evitar els desencadenants de les crisis (traumes menors, incloent-hi procediments dentals), exercici físic intens, estrès emocional, ús d'estrògens (anticonceptius i teràpia hormonal substitutiva), alcohol, infeccions, IECA si és el cas.

Tots els pacients amb AEH o AEA han de tenir i conèixer un pla d'actuació, han de tenir a casa els medicaments necessaris per tractar una crisi aguda i han de rebre educació sanitària per autoadministrar-se'ls^{1,43}.

També és fonamental que el pacient accepti la seva malaltia i sigui adherent al tractament i al seguiment clínic necessaris. El rebuig a rebre tractament continuat en l'AEH pot donar lloc a més morbiditat i mortalitat^{56,57}.

BIBLIOGRAFIA

- Lang DM, Aberer W, Bersntein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):395-402.
- Triggiani M. Angioedema. En: Akdis CA, Agache I, ed. *Global Atlas of Allergy*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); 2014. p.212-4. Disponible en: www.eaaci.org [darrer accés gener 2016].
- Boccon-Gibod I, Bouillet L. Angioedema and urticaria. *Ann Dermatol Venerol*. 2014;141 Suppl 3:S586-95.
- Bindeslev-Jensen C. Urticaria. En: Akdis CA, Agache I, ed. *Global Atlas of Allergy*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); 2014. p.206-8. Disponible en: www.eaaci.org [darrer accés gener 2016].
- Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *New Eng J Med* 2008;359:1027-36.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379-94.
- Gallais Séréal I, Bouillet K, Dhôte R, Gayet S, Jeandel PY, Blanchard-Delaunay C, et al. Hereditary angioedema and lupus: A French retrospective study and literature review. *Autoimmune Rev*. 2015;14(6):564-8.
- Triggianese P, Chimenti MS, Toubi E, Ballanti E, Guarino MD, Perricone C, et al. The autoimmune side of hereditary angioedema: insights on the pathogenesis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):665-9.
- Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:484.e1-4.
- Gompel A. Hereditary angioedema and hormones. *Presse Med*. 2015;44(1):65-9.
- Ali MA, Borum ML. Hereditary angioedema; what the gastroenterologist need to know. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:435-45.
- Davis-Lorton. An update on the diagnosis and management of hereditary angioedema with abnormal C1 inhibitor. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(2):151-7.
- Lahiri M, Lim AY. Angioedema and systemic lupus erythematosus- a complementary association? *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(2):142-5.
- Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:669-90.
- Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, Cugno M. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(3):323-32.
- Javard N, Charpentier S, Lapostolle F, Lejouara H, Boubaya M, Lenoir G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and hereditary angioedema: a comparison study of attack severity. *Intern Med*. 2015;54(20):2583-8.
- Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(4):725-37.
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1637-42.
- Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*. 2008;51(6):1624-30.
- Piller LB, Ford CE, Davis BR, Nwachuku C, Black HR, Oparil S, et al. Incidence and predictors of angioedema in elderly hypertensive patients at high risk for cardiovascular disease: a report from the antihypertensive and lipidlowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2006;8(9):649-56.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
- Tai S, Mascaro M, Goldstein NA. Angioedema: a review of 367 episodes presenting to three tertiary care hospitals. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119(12): 836-41.
- Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema – A Dangerous New Epidemic. *Acta Derm Venereol* 2014;94(3):260-4.
- Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long term follow up of 111 patients with angiotensin converting enzyme inhibitor related angioedema. *J Hyperten*. 2011;29(11):2273-7.

25. Fain O, Mekinian A, Gobert D, Khau CA, Javaud N. Drug induced angioedema (ACE-inhibitors and other). *Presse Med.* 2015;44(1):43-7.
26. Byrd JB, Woodard-Grice A, Stone E, Lucisano A, Schaefer H, Yu C, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use. *Allergy.* 2010;65(11):1381-7.
27. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy.* 2015;70(10):1196-200.
28. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009;54(3):516-23.
29. Hurford R, Rezvani S, Kreimeier M, Herbert A, Vail A, Parry-Jones AR, et al. Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angioedema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):520-3.
30. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(5):495-9.
31. White WB, Bresalier R, Kaplan AP, Palmer BF, Riddell RH, Lesogor A, et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren: a pooled analysis of clinical experience in more than 12,000 patients with hypertension. *J Clin Hypers (Greenwich).* 2010;12(10):765-75.
32. Byrd JB, Shreevatsa A, Putlur P, Foretia D, McAlexander L, Sinha T, et al. Dipeptidyl peptidase IV deficiency increases susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced peritracheal edema. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):403-8.
33. Correia AS, Matias G, Calado S, Lourenço A, Viana-Baptista M. Orolingual angioedema associated with alteplase treatment of acute stroke: a reappraisal. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jan;24(1):31-40.
34. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;165(2):119-27.
35. Agostoni A, Ayygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
36. Zuberbier T, Maurer M. EAACI - GA2LEN - EDF - WAO Guideline on Urticaria. En: Akdis CA, Agache I, ed. *Global Atlas of Allergy.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); 2014. p.209-11. Disponible en: www.eaaci.org [darrer accés gener 2016].
37. Navarro Ruiz A, Crespo Diz C, Poveda Andrés JL, Cebollero de Torre A. [Algorithm for diagnosis and treatment of hereditary angioedema as a tool for management]. *Farm Hosp.* 2013;37(6):521-9.
38. Pekdemir M, Ersel M, Aksay E, Yanturali S, Akturk A, Kiyan S. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department. *J Emerg Med.* 2007;33(2):137-79.
39. Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S13-8.
40. Culley CM, DiBridge JN, Wilson GL Jr. Off-Label Use of Agents for Management of Serious or Life-threatening Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *Ann Pharmacother.* 2016;50(1):47-59.
41. Greve J, Bas M, Hoffmann TK, Schuler PJ, Weller P, Kojda G, et al. Effect of C1-Esterase-inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope.* 2015;125(6):E198-202.
42. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann TK, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med.* 2010;56(3):278-82.
43. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67(2):147-57.
44. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:839-48.
45. Banerji A. Current treatment of hereditary angioedema: An update on clinical studies. *Allergy Asthma Proc* 2010;31(5):398-406.
46. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):513-22.
47. Farkas H, Kohalmi KV, Veszei N, Zotter Z, Varnai K, Varga L. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Jan 21. [Epub ahead of print].
48. Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Seguer I, et al. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):213-9.
49. Crowther M, Bauer KA, Kaplan AP. The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): review of the evidence. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(6):444-53.
50. Icatibant for Patients with Type III Hereditary Angioedema: A Review of Clinical Effectiveness and Harms [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Feb. Disponible en: CADTH Rapid Response Reports [darrer accés gener 2016].
51. Drouet C, Desormeaux A, Robillard J, et al. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):429-33.
52. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153-61.
53. Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(1):17-21.
54. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):194-6.
55. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308-20.
56. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444-8.
57. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(6):855-60.

FARMACOTERÀPIA

Edoxaban, característiques i posicionament en la teràpia anticoagulant

M. Duero, farmacèutica adjunta, Hospital Universitari Vall d'Hebron

La investigació recent en teràpia anticoagulant ha permès disposar d'un arsenal farmacològic més ampli per gestionar les patologies com la prevenció de l'ictus en pacients amb fibril·lació auricular no valvular (FANV), la prevenció i el tractament de la malaltia tromboembòlica i la trombopprofilaxi en cirurgia ortopèdica. Pel que fa a la teràpia per via oral, clàssicament hi havia antagonistes de la vitamina K (AVK), acenocumarol i warfarina. Fa poc s'han comercialitzat els anticoagulants orals d'acció directa (dabigatran, rivaroxaban, apixaban i edoxaban). Aquests últims han significat un important avenç terapèutic ja que, a diferència dels AVK, presenten una àmplia finestra terapèutica, tenen un inici d'acció ràpid i s'administren a dosis fixes, no requereixen monitoratge periòdic, significativament presenten menys interaccions farmacològiques i amb aliments i tenen un risc hemorràgic baix. Totes aquestes característiques fan que els anticoagulants orals d'acció directa (DACO) s'hagin posicionat al mateix nivell de recomanació que els AVK a les guies de pràctica clínica¹ o fins i tot siguin el tractament d'elecció en casos en què es preveu un risc hemorràgic elevat o incapacitat per poder dur a terme controls periòdics de la ràtio normalitzada internacional (INR)². Dintre d'aquesta família de "nous" anticoagulants, el primer a aparèixer va ser dabigatran, pro fàrmac inhibidor directe de la trombina. Més tard es van desenvolupar rivaroxaban i apixaban que són inhibidors directes i reversibles del factor Xa. El més recent anticoagulant oral a ser comercialitzat ha estat edoxaban, del qual a continuació exposem les característiques més rellevants.

Edoxaban

Edoxaban és un anticoagulant inhibidor directe i reversible del factor Xa.

Tot i que a Espanya el fàrmac encara no ha estat aprovat per ser comercialitzat, a Europa ja ha rebut l'opinió positiva i l'informe corresponent del Committee for Me-

dicinal Products for Human Use (CHMP), de l'Agència Europea del Medicament (EMA) per prevenir l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients adults amb FANV amb un o més factors de risc com ara insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat ≥ 75 anys, diabetis mellitus, ictus o accident isquèmic transitori previ, també en la indicació de tractament de la trombosi venosa profunda (TVP) i l'embòlia pulmonar (EP) i per prevenir les recurrències de la TVP i EP en adults. Per a aquestes indicacions ja ha estat aprovat i ja s'utilitza a Suïssa³ i als Estats Units de Nord-Amèrica. Al Japó també ha estat aprovat per a l'ús en les indicacions mencionades i en la de la prevenció de la tromboembòlia venosa (TEV) en cirurgia ortopèdica de maluc o genoll.

Farmacocinètica

Les característiques farmacocinètiques més impor-

Taula 1. Característiques farmacocinètiques dels anticoagulants orals d'acció directa

	Edoxaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Diana	Factor Xa	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Pes molecular (Da)	548	628	436	460
Unió a proteïnes (%)	54	3	>90	87
Biodisponibilitat (%)	50	6	80	50
Tmàx (h)	1-2	2	3	3
Semivida (h)	9-11	12-17	9-12	8-15
Excreció renal	35	80	33	25
Dialitzable	NO	SÍ	NO	NO
Metabolisme CYP	< 4% CYP3A4	NO	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4
Substrat P-gp	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

CYP: citocrom P450; P-gp: glicoproteïna P; Tmàx: temps fins a la concentració màxima

tants estan resumides en la taula 1⁴ en què es compara també amb la resta de DACO.

Farmacodinàmica i mecanisme d'acció

L'edoxaban és un inhibidor selectiu, directe i reversible del factor Xa que està en l'última via comú de la cascada de la coagulació. Inhibeix el factor Xa lliure i la activitat de la protrombina. Aquesta inhibició redueix la producció de trombina, allarga el temps de coagulació i redueix el risc de formació de trombes.

Dosi i administració³

Per prevenir l'íctus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FANV la dosi és de 60 mg/24 h. Per tractar i prevenir la malaltia tromboembòlica, la dosi recomanada és de 60 mg/24 h i començarà després de cinc dies d'administració d'un anticoagulant parenteral. L'anticoagulant parenteral i l'edoxaban no s'han d'administrar simultàniament.

La dosi d'edoxaban s'ha de reduir en pacients amb insuficiència renal moderada o greu (depuració de creatinina 15-50 ml/min), baix pes corporal (≤ 60 kg) o ús concomitant de ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazole per risc d'interacció i toxicitat del fàrmac.

Evidències clíniques

Tromboprofilaxi en cirurgia ortopèdica

Al Japó es van fer els assaigs clínics STARS E-III i STARS J-V⁵. Es tracta d'estudis de fase III, aleatoritzats i a doble cec que van incloure 1.326 pacients. Els resultats combinats dels dos assaigs van mostrar que edoxaban en una única presa diària de 30 mg, redueix significativament el risc de desenvolupar TEV després d'una artroplàstia total de maluc o de genoll en comparació amb enoxaparina. Els pacients que van rebre edoxaban van presentar una menor incidència de l'objectiu compost de TVP i EP que els tractats amb enoxaparina (5,1% contra 10,7% $p < 0,001$, amb una reducció relativa del risc del 52,7%). Aquesta reducció va tenir lloc sense que es produís una diferència estadísticament significativa pel que fa a la taxa d'hemorràgies dels grups analitzats.

Tractament de la tromboembòlia venosa

En l'estudi de fase III HOKUSAI-VTE⁶ hi van participar 8.292 pacients amb TVP simptomàtica aguda, EP o ambdues. Edoxaban a dosi de 60 mg/24h (30 mg/24h en cas d'haver d'ajustar la dosi) va demostrar ser

no inferior amb una incidència numèricament menor de TEV simptomàtic recurrent en comparació a warfarina (3,2% contra 3,5%, respectivament, HR 0,89, IC95% 0,70-1,13, $p < 0,001$). Edoxaban també va ser superior a warfarina en el criteri principal de valoració de seguretat d'hemorràgia clínicament significativa (8,5% contra 10,3%, HR 0,81, IC95% 0,71-0,94, $p = 0,004$).

Prevenió d'accident vascular cerebral en fibril·lació auricular no valvular

Està publicat l'assaig clínic ENGAGE AF-TIMI 48⁷ per avaluar l'eficàcia i seguretat d'edoxaban comparat amb warfarina en FANV. L'estudi va ser doble cec, multicèntric i assajava les dosis de 60 mg/24h i reduïa a 30 mg/24h d'edoxaban en determinats pacients (depuració de creatinina 30-50 ml/min, pes ≤ 60 kg, ús de verapamil, quinidina, dronedarona). Es van aleatoritzar un total de 21.105 pacients amb FANV i un risc d'íctus valorat segons l'escala CHADS₂ ≥ 2 . L'objectiu primari d'eficàcia va ser l'esdeveniment combinat íctus o embolisme sistèmic; l'objectiu de seguretat va ser la incidència de sagnat major. Es van definir diversos objectius secundaris com a esdeveniments combinats d'íctus, embolisme sistèmic o mort d'origen cardiovascular; Infart de miocardi, íctus, embolisme sistèmic o mortalitat d'origen cardiovascular; íctus, embolisme sistèmic o mort per qualsevol causa. Edoxaban va resultar no inferior a warfarina en la prevenció d'íctus o d'embolisme sistèmic a dosi de 60 mg (HR 0,79, IC97,5% 0,63-0,99, $p < 0,001$) i 30 mg (HR 1,07, IC97,5% 0,87-1,31, $p = 0,005$). La taxa d'esdeveniments va ser de 1,5% any en el grup de warfarina, 1,18% anual per edoxaban 60 mg i 1,61% any amb edoxaban 30 mg. La dosi alta d'edoxaban va resultar més eficaç que warfarina en la prevenció de l'íctus o de l'embolisme en aquells pacients que no havien rebut abans tractament anticoagulant amb AVK. La taxa de sagnat major va ser de 3,43% amb warfarina, 2,75% amb edoxaban 60 mg (HR 0,80, IC95% 0,71-0,91, $p < 0,001$) i 1,61% amb edoxaban 30 mg (HR 0,47, IC95% 0,41-0,55, $p < 0,001$). Les dues dosis assajades d'edoxaban també van reduir significativament el percentatge de mort cardiovascular i la dosi alta d'edoxaban va reduir significativament la taxa d'esdeveniments combinats. Pel que fa a resultats de

seguretat, el fàrmac va demostrar una incidència menor de sagnat major, excepte en el cas del sagnat gastrointestinal en què hi va haver significativament més casos de sagnat per a la dosi alta d'edoxaban.

Les dades dels assaigs clínics proporcionen proves convincentes de l'eficàcia i la seguretat dels DACO. En metaanàlisis recens^{8,9} dels estudis RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroxaban), ARISTOTLE (apixaban) i ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban) es va evidenciar que, en comparació amb warfarina, els DACO redueixen significativament el risc d'ictus o d'embolisme sistèmic un 19% ($p < 0,0001$), la mortalitat per qualsevol causa en un 10% ($p = 0,0003$) i el risc d'hemorràgia intracranial un 52% ($p < 0,0001$). Els DACO van mostrar també tendència a reduir hemorràgies majors ($p = 0,06$), benefici que podria ser d'especial rellevància en pacients amb pitjor control de l'INR (temps en finestra terapèutica $< 66\%$). Aquestes dades es basen en una comparació indirecta de fàrmacs utilitzant un comparador comú, que no és el mètode estàndard per avaluar les diferències entre tractaments.

Efectes adversos

Les reaccions adverses més freqüents associades a l'administració d'edoxaban relatives al sagnat van ser hemorràgia cutània de teixits tous, epistaxi i hemorràgia vaginal. Altres efectes adversos descrits van ser anèmia, exantema i alteració de les proves de funció hepàtica.

Pel que fa a interaccions, edoxaban és substrat de la glicoproteïna-P (P-gp) i per això cal precaució especial quan s'administra juntament amb fàrmacs que també són substrats/inductors/inhibidors de P-gp com ara ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazole, fenitoïna, carbamazepina. Edoxaban es metabolitza pel citocrom P-450 en baixa proporció i no estan descrites interaccions a aquest nivell.

Maneig clínic, precaucions i contraindicacions

En pacients amb insuficiència renal greu (depuració de creatinina ≤ 15 ml/min) o pacients en diàlisi no es recomana l'administració d'edoxaban. Està també contraindicat en pacients amb hepatopatia associada a coagulopatia i amb risc d'hemorràgia clínicament rellevant. Igualment no es recomana l'administració en pacients amb insuficiència hepàtica greu i cal administrar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o lleu.

En cas que el pacient oblidí prendre la dosi diària d'edoxaban, no s'ha de doblar sinó que cal esperar el dia següent i continuar la presa un cop al dia tal com se li ha recomanat. En cas que el pacient hagi doblat la dosi, és a dir, que hagi pres una dosi extra, haurà de continuar la mateixa pauta i no cal que se salti cap presa. Si dubta de si s'ha administrat el fàrmac, es pot administrar la dosi i continuar la mateixa pauta.

La taula 2 mostra les recomanacions de transició en-

Taula 2: transició entre anticoagulants

DE	A	Recomanació
Antivitamina K (AVK): acenocumarol, warfarina	Edoxaban	Iniciar edoxaban i suspendre AVK quan INR $\leq 2,5$
Anticoagulants orals d'acció directa (DACOS: dabigatran, rivaroxaban, apixaban)	Edoxaban	Iniciar edoxaban a l'hora de la següent presa de DACO
Anticoagulants subcutanis	Edoxaban	No administrar simultàniament. Iniciar edoxaban a l'hora de la següent presa de l'anticoagulant subcutani
Heparines intravenoses	Edoxaban	Interrompre la infusió i iniciar edoxaban a les 4 hores
Edoxaban	Antivitamina K (acenocumarol, warfarina)	Opció ORAL Si el pacient prenia 60 mg edoxaban, administrar una dosi de 30 mg junt amb l'AVK. Pacients que prenen 30 mg d'edoxaban al dia, administrar 15 mg d'edoxaban junt amb l'AVK. Interrompre l'administració d'edoxaban quan s'assoleixi INR ≥ 2 o bé als 14 dies i ajustar l'AVK per mantenir INR 2-3 Opció PARENTERAL Interrompre l'administració d'edoxaban i administrar un anticoagulant parenteral junt amb l'AVK a la següent dosi programada. Un cop assolit INR ≥ 2, suspendre l'anticoagulant parenteral i continuar amb l'AVK
Edoxaban	DACO	Interrompre l'administració d'edoxaban i iniciar l'altre anticoagulant en la pròxima dosi programada de fàrmac
Edoxaban	Anticoagulants parenterals	Interrompre l'administració d'edoxaban i iniciar l'altre anticoagulant a la pròxima dosi programada de fàrmac

tre anticoagulants i amb edoxaban.

Edoxaban està contraindicat en casos de sagnat clínicament significatiu o qualsevol malaltia que impliqui risc de sagnat major, en hipertensió greu no controlada, embaràs i lactància.

Pel que fa al monitoratge analític, tot i que el tractament amb edoxaban no requereix un monitoratge rutinari, es pot calcular l'efecte en l'anticoagulació mitjançant un assaig antifactor Xa quantitatiu calibrat que pot ajudar a la presa de decisions clíniques en situacions concretes com, per exemple, en cas de sobredosi o cirurgia d'emergència.

Edoxaban perllonga les proves de coagulació de temps de protrombina (TP) i el temps de tromboplastina parcial activada (TTPa) en menor grau, però els canvis observats en aquestes proves són molt variables i no resulten d'utilitat per quantificar l'efecte ni ajustar la dosi de l'anticoagulant sinó com a valoració qualitativa.

Maneig perioperatori

Normalment, en el maneig perioperatori dels DACO no es necessita un tractament pont amb heparina o amb heparina de baix pes molecular, tot i que els riscos d'accident vascular cerebral i hemorràgia s'han de tenir en compte. El tractament amb els DACO es pot restablir després de la intervenció quirúrgica quan s'ha aconseguit l'hemostàsia efectiva. No hi ha indicis que suggereixin la interrupció rutinària dels DACO abans dels procediments amb un risc baix d'hemorràgia com els procediments dentals lleus o l'endoscòpia gàstrica.

Reversió efecte/antídot¹⁰

Un dels principals inconvenients actuals és la no disponibilitat d'un antídote provat que pugui ser utilitzat per contrarestar l'efecte dels DACO en cas de necessitat (sagnat greu i cirurgia urgent), a excepció del cas de dabigatran, pel qual ja hi ha disponible una molècula com a antídote, un fragment d'anticòs monoclonal d'administració intravenosa: idarucizumab¹¹. En petits estudis s'ha avaluat l'efecte del concentrat de complex protomínic (PCC) en les proves de coagulació després d'administrar rivaroxaban i dabigatran, controlat amb placebo. El PCC va normalitzar

completament les proves de coagulació, alterades en la fase d'administració de rivaroxaban però no va aconseguir normalitzar aquestes proves en la fase de tractament amb dabigatran en els mateixos voluntaris, una de les causes atribuïbles seria el diferent mecanisme d'acció de cada un.

En un estudi in vitro, els tres potencials antídots avaluats (concentrat de complex protomínic, concentrat de complex protomínic activat i factor VIIa recombinant) van revertir l'efecte anticoagulant produït per edoxaban. L'estudi es va complementar amb un model animal en rates.

Aripazina (PER977) és una petita molècula sintètica, amb àmplia activitat de reversió de l'efecte anticoagulant. Les dades preclíniques són prometedores però cal dur a terme més estudis per avaluar-ne la seguretat i l'eficàcia.

Andexanet és un factor Xa humà recombinant que ha mostrat evidència d'eficàcia en estudis de fase 2 per a apixaban, rivaroxaban, enoxaparina i edoxaban. Hi ha també un estudi fase 3 recent amb apixaban.

Conclusió

Edoxaban representa una alternativa més en el tractament anticoagulant oral. Es tracta d'un fàrmac amb eficàcia demostrada per a les indicacions aprovades i que no trigarà a estar disponible en el nostre entorn. Presenta els avantatges propis dels anticoagulants orals d'acció directa (àmplia finestra terapèutica, dosis fixes, poques interaccions, baix risc hemorràgic) i s'administra en una única presa al dia.

Si bé els DACO representen un progrés en el tractament anticoagulant, plantegen reptes i qüestions que no estan completament aclarides: la gestió abans i després de la cirurgia, procediments invasius, anestèsia neuroaxial, hemorràgia, necessitat de cirurgia urgent o reversió urgent sense disponibilitat d'antídots. Igualment resulta complicada la gestió en cas d'interaccions medicamentoses o funció renal alterada.

Amb els AVK, disposar de la determinació de l'INR per saber el grau d'efecte anticoagulant i quina estratègia de reversió és més adequada a la situació clínica facilita la gestió clínica.

Encara no hi ha una experiència àmplia sobre l'ús dels

DACO en pacients reals, sobretot a llarg termini. A més, un problema afegit d'aquest tipus de fàrmacs podria ser una menor adherència dels pacients al tractament, ja que no necessiten aquest control estricte de nivells de fàrmac.

El Ministeri de Sanitat, per mitjà dels Serveis Socials i d'Igualtat ha emès un informe de posicionament terapèutic² (versió 4, publicada el 23 de desembre de 2013) en què recomana fer servir criteris d'utilització comuns en tot el sistema nacional de salut basats en l'evidència científica i en el consens del grup multidisciplinari per utilitzar aquests fàrmacs en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FANV. Aquest document recull la recomanació que els centres sanitaris tinguin protocols d'actuació per gestionar les complicacions hemorràgiques, les preparacions per a cirurgia i les exploracions invasives en pacients tractats amb els nous anticoagulants, tenint en compte que encara no hi ha antídots específics per a aquests nous fàrmacs.

Cal tenir precaució a l'hora de comparar de forma indirecta els diferents DACO ja que les comparacions indirectes no permeten afirmar quin és millor fins que no hi hagi un assaig clínic que els compari en condicions d'igualtat.

En absència d'aquestes comparacions directes, aquests tipus d'anàlisis permeten avaluar l'efecte relatiu de diferents intervencions de tractament. No obstant això, qualsevol assaig està sempre ple de dificultats importants i una anàlisi de comparació indirecta té moltes limitacions, sobretot amb les diferències de població entre els assajos i, per tant, la interpretació és complexa.

S'ha d'individualitzar la selecció de l'anticoagulant oral en funció de les característiques clíniques del pacient amb atenció a factors com l'edat, la funció renal o el risc d'accident vascular cerebral.

D'altra banda, tenir una manera eficaç i segura de contrarestar l'efecte dels nous anticoagulants és una necessitat clínica important que farà que continuï la recerca tant entre compostos ja existents com, probablement i en el futur, amb nous fàrmacs. La informació disponible fins ara, si bé és prometedora en molts casos, està encara lluny de respondre la pregunta clau: en quina mesura funcionen en situacions clíniques reals de necessitat? Per respondre-la cal tenir registres clínics ben dissenyats que ofereixin informació d'acord a la realitat clínica dels pacients anticoagulats.

BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012; 33(21):2719-2747
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013: Recomendaciones del Ministerio de Sanidad sobre la elección del anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieren tratamiento anticoagulante oral. 23.12. 2013
3. Agencia Europea de Medicamentos. Lixiana® (Edoxaban 15 mg comprimidos) Ficha técnica del medicamento. Daiichi Sankyo Europe GmbH. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_es.pdf Acceso 15 septiembre 2015.
4. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2013; 13(C): 33-41.
5. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Tachibana S. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J*. 2015 Aug 12; 13: 27. doi: 10.1186/s12959-015-0057-x. eCollection 2015.
6. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369(15): 1406-1415.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635-41
8. Antoni Martínez-Rubio, Roger Martínez-Torrecilla. Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 185-9.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955-62.
10. Neal Shah, Mohammad A. Ratu. Reversal agents for anticoagulants: focus on andexanet alfa. *AMSRJ* 2014; 1(1): 16-28.

FARMACOTERÀPIA

Innovació en l'elaboració de tractaments de quimioteràpia a la farmàcia hospitalària. Implantar la robotització en la preparació

E. Lizano, estudiant de pràctiques tutelades, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

J. M. Guiu, farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària.

Actualment, el càncer és la primera causa de mort entre els homes i la segona entre les dones després de les malalties cardiovasculars. Al món es diagnostiquen al voltant de 14,1 milions de nous casos cada any amb una incidència global que augmenta any rere any, causada fonamentalment tant per canvis demogràfics com per l'envelliment de la població¹.

Al mateix temps, la incorporació de tractaments que han demostrat benefici clínic amplia el ventall de medicaments disponibles a utilitzar. Les millores en la supervivència dels nous tractaments de quimioteràpia, implica que hi ha pacients tributaris de més línies de tractament². En conseqüència, els serveis de farmàcia hospitalària han vist incrementada exponencialment l'activitat assistencial en la gestió de la farmacoteràpia oncohematològica.

Com a responsables de la preparació dels tractaments de quimioteràpia als hospitals, els serveis de farmàcia han de garantir una correcta formulació tant pel que fa al fàrmac com a la dosi. La manipulació de citostàtics té un cert risc, ja que són productes altament tòxics i els professionals necessiten una protecció adequada quan els manipulen i uns procediments de treball adequats. La incorporació de sistemes automatitzats a les farmàcies d'hospital pot ajudar a gestionar l'increment de la càrrega de treball fruit de l'augment de l'activitat assistencial, limitar els riscos associats a l'exposició a llarg termini de petites quantitats de citostàtics dels professionals sanitaris i augmentar la seguretat dels pacients en l'ús d'aquests tractaments².

L'evolució de la farmàcia hospitalària en les darreres dues dècades ha anat íntimament lligada a la im-

plantació de noves tecnologies (informatització de la gestió farmacoterapèutica i/o prescripció electrònica, automatització de la dispensació i de la gestió de medicaments o la preparació automatitzada de mescles endovenoses), no sense dificultats en la posada en marxa. La robotització de la preparació dels citostàtics també implica superar certes dificultats afegides en aspectes com la gran diversitat de preparats farmacèutics que s'utilitzen actualment, el fet que siguin preparacions estèrils, la importància de la exactitud i la precisió en les dosis d'aquest tipus de preparacions, la importància de la gestió òptima dels vials (en alguns casos es tracta de medicaments extremadament cars), la contenció química per evitar contaminar l'entorn de treball o el medi o la contaminació encreuada entre preparacions i la fiabilitat del sistema informàtic i de l'etiquetatge de la preparació final.

Potencialment, la robotització del procés de preparació ofereix més seguretat als tractaments dels pacients ja que augmenta la garantia sobre el medicament i la dosi correcta a administrar. Tot i així, la introducció de noves intervencions tecnològiques també implica nous reptes en la seguretat del pacient i del personal sanitari, a l'hora que pot repercutir en l'eficiència dels processos i costos.

L'objectiu d'aquest article és recollir la informació disponible sobre el procés de robotització en la preparació de citostàtics a partir de la informació pública disponible en la literatura i a Internet. Actualment, al mercat hi ha set marques principals (veure taula 1) amb característiques força similars que analitzarem al llarg d'aquest treball.

Contribució a la qualitat i seguretat

de la preparació d'antineoplàstics

Els errors de medicació en l'ús d'antineoplàstics poden representar un augment de la toxicitat (fins i tot amb un possible desenllaç fatal) o una disminució de l'efecte antitumoral, si l'error correspon, per exemple, a l'administració d'una dosi menor a la indicada.

Com en la resta de medicaments, els errors de medicació d'antineoplàstics es poden produir en cada una de les diferents etapes del procés farmacoterapèutic implicat: la prescripció, la preparació, la validació, la dispensació o l'administració³. Això ha comportat la introducció de diferents tecnologies per prevenir-los, com la prescripció electrònica, els assistents a la prescripció, la identificació amb codis de barres, les bombes intel·ligents, els sistemes integrals de traçabilitat i control de qualitat en el procés de preparació⁴⁻⁶ manual i finalment els robots automàtics per preparar les mescles parenterals⁷.

Robotitzar la preparació augmenta la seguretat del

procés, ja que incorpora la gestió de la traçabilitat a les diferents etapes d'elaboració i garanteix la identificació inequívoca del medicament (mitjançant codi de barres o reconeixement fotogràfic de l'etiqueta), lot, caducitat i dosis preparada de cada pacient. La traçabilitat permet el registre automàtic de totes les operacions efectuades en la preparació i també dels lots i caducitats dels productes utilitzats. També permet fer controls de qualitat sobre les dosis preparades durant tot el procés (control volumètric —volums retirats— i gravimètrics —pesada abans i després de manipular un vial, utilitzant les densitats de cada producte—) i al final de la preparació. D'altra banda, igual que en les preparacions manuals, per garantir l'esterilitat dels preparats d'ús parenteral, el robots treballen en un ambient estèril (aire tractat per filtre HEPA) en l'àrea de preparació (veure figura 1).

Una de les principals limitacions de l'automatització és, però, que la preparació de cada nou fàrmac ne-

Taula 1. Característiques dels principals robots per preparar citostàtics endovenosos disponibles comercialment

	APOTECA® Chemo	RIVA®	CYTOcare®	KIRO® oncology	Pharmahelp®	IV station onco®	Intellifill®	Manual
Temps mitjà de preparació	5 min 43 seg(7)	ND	5 min 25 segons(23)	ND	2-8 min(26)	ND	ND	4 min 24 seg (17,23)
Precisió	% errors ^a	0,5(27)	ND	0,9(24)	ND	ND	ND	1,5(27)
	% marge d'error	±4(7)	±5	±5(22)	±5(28)	±5(26)	±5(29)	ND
Versatilitat: medicaments diferents amb què pot operar	50-60(12)	ND	20-47(17,24,30)	ND	ND	70(29)	ND	-
Preparacions complexes^b	Sí (7,27)	Sí (31)	Sí(22)	Sí(28)	Sí(26)	Sí (29)	ND	Sí
Braços robòtics	2	1	2	2	2	2	2	-
Zones diferenciades de treball^c	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Controls de qualitat	Gravimètric, volumètric, cb, sva (9)	Gravimètric, Volumètric, cb, sva (21)	Gravimètric, Volumètric, cb, sva (23)	Gravimètric, Volumètric, cb, sva (28)	Gravimètric, Volumètric, cb, sva(26)	Gravimètric, Volumètric, cb, sva (29)	Gravimètric, Volumètric, cb, sva(32)	No/ Gravimètric
Interfície (software)	AGP, APO-TECAaps, APOTECA manager(33)	ND	CytoPlan(17)	Kiro webmanager Kiro Onkosoft(28)	ND	Reinvent (29)	ND	-
Compatible amb software farmàcia	Sí (33)	ND	Sí (17)	Sí(28)	ND	ND	ND	-
Ocupació sala blanca	2,60 m x 2,40 m x 1,90 m (34)	ND	2,15 m x 1,6 m x 2,4 m (35)	3 m x 2 m x 2,3 m (28)	ND	1,7 m x 1,2 m (29)	2,4 m x 1,5 m (32)	-
Nombre de personal elaborador^d	1	1	1	1	1	1	1	-

ND: sense dades. cb: codi de barres, sva: sistema de visió artificial

a) Pot variar si estan en fase de prova o de producció.

b) Entenem per preparacions complexes: preparacions en les quals s'utilitzen productes liofilitzats en què cal reconstituïció, fàrmacs biològics que poden formar escuma en la preparació, etc.

c) En tots els robots hi ha diferenciades la zona de càrrega de material i principis actius, la zona de verificació, de treball i de descàrrega (veure figura 1).

d) En la preparació manual el control gravimètric es fa en funció del protocol de l'hospital, en els robots està incorporat.

e) Cal tenir en compte que l'experiència amb els diferents dispositius indica que hi ha la necessitat del mateix nombre de treballadors de forma manual que automàtica, ja que el robot s'ha de supervisar.

cessita un procés de validació previ, factor que limita l'operativitat a un nombre circumscrit de productes. Sense oblidar que, igual que la robotització elimina els possibles errors humans en la preparació, els possibles problemes mecànics que es poden derivar de la utilització d'aquests dispositius plantegen una qüestió nova a tenir en compte.

La interfície amb els sistemes de prescripció de cada hospital també requereix un exhaustiu procés de validació, ja que la comunicació del programari de funcionament de l'aparell amb el de gestió farmacoterapèutica esdevé un punt crític en la implantació d'aquests dispositius.

Precisió en la preparació dels tractaments antineoplàstics

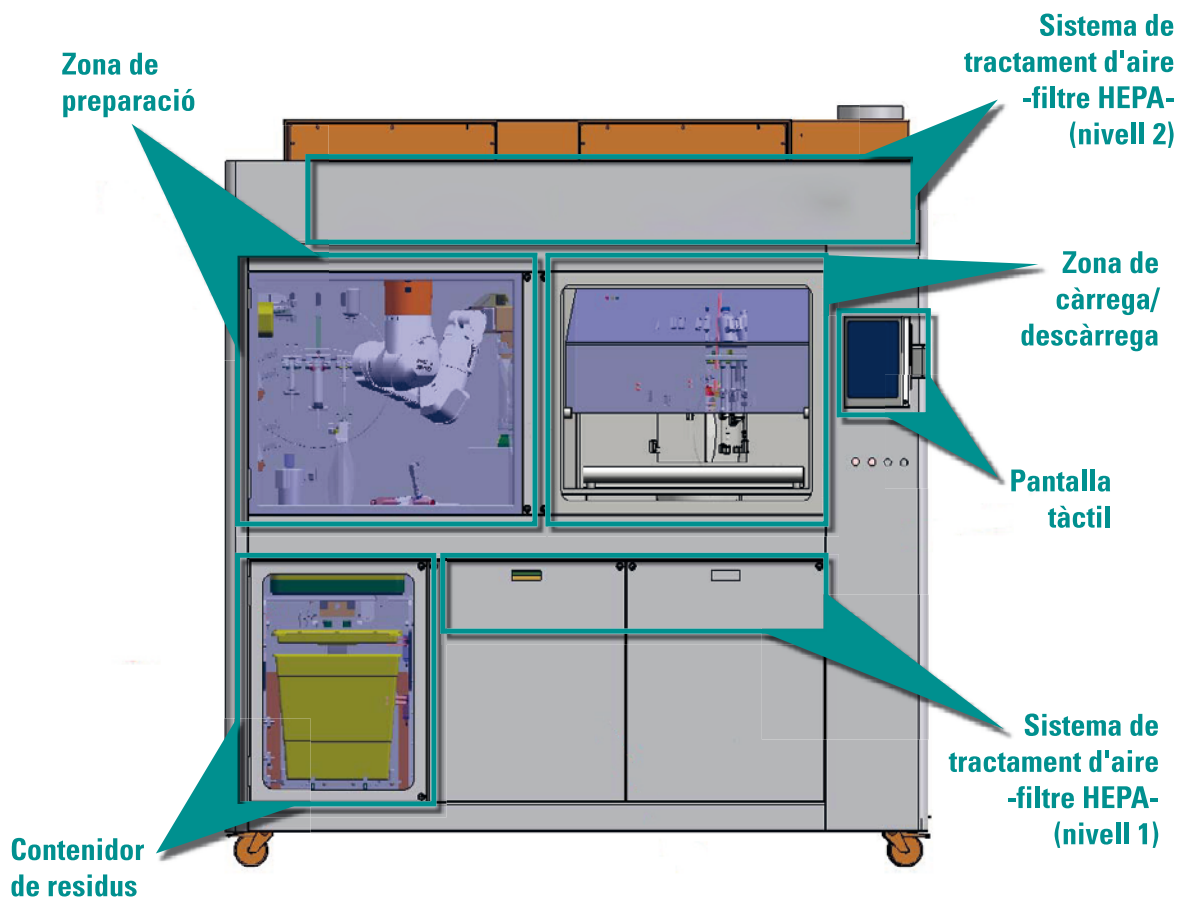
Un potencial avantatge del procés de preparació mitjançant sistemes robotitzats sobre la preparació manual és la precisió i exactitud de les quantitats necessàries dels medicaments antineoplàstics per pre-

parar una dosi. La utilització de mesuraments gravimètrics en comparació als volumètrics (la mesura de la quantitat de fàrmac es fa amb una xeringa en la preparació manual), teòricament permet incrementar el grau d'exactitud. A més, alguns robots també inclouen com a control el seguiment per làser de l'èmbol de la xeringa (taula 1).

El marge d'exactitud en una preparació està normalment predeterminat (un marge típic d'error és de $\pm 5\%$) i qualsevol preparació que excedís aquest marge seria rebutjada. Pot semblar que aquest nivell d'exactitud i reproductibilitat tampoc és tant estricte, i menys en la dosificació de citostàtics (amb un estret marge terapèutic), però sí que és més sever que la referència que imposa la *United States Pharmacopeia*⁸ (USP-NF, Capítol 797: formulació farmacèutica: preparacions estèrils), ja que permet una variació del $\pm 10\%$.

Com que la majoria d'hospitals no compten amb control de pesada és difícil establir amb quin grau

Figura 1. Parts principals d'un robot de preparació de quimioteràpia parenteral



d'exactitud es fan actualment les preparacions manuals, tot i que en la majoria de casos, en els tractaments per a adults estariem parlant també del $\pm 5\%$ (Lecodier J, et al.⁹ observava que un 94% de les preparacions estaven en el rang d'acceptabilitat del 5% sobre 577 preparacions, Poppe LB. et al¹⁰ van observar que el 71,7% de les preparacions estaven en el rang $\pm 5\%$ i un 87,4% en el $\pm 10\%$). En el cas dels citostàtics preparats per a pediatria, en utilitzar volums més petits, es creu que l'error d'exactitud ($\pm 10\%$) en la preparació manual podria estar al voltant del 25%¹¹.

Per als fàrmacs que requereixen reconstitució, s'afegeix l'error en el volum de reconstitució al de càrrega a diluir en l'administració d'una determinada dosi. Cal tenir en compte que les xeringues garanteixen una exactitud $\pm 4\%$ ¹², per tant, operacions com la reconstitució del citostàtic previ a la dilució són punts crítics en el procés de preparació d'un tractament de quimioteràpia; un petit error en el volum de reconstitució impacta potencialment en la dosi que després s'administra¹³.

Avantatges sobre la contaminació ambiental i l'exposició laboral als citostàtics

Un altre factor important és la salut del personal elaborador i la contaminació ambiental. Els tècnics que preparen les dosis de citostàtics i la resta de professionals de l'àrea de farmàcia, estan contínuament exposats a restes de fàrmacs¹⁴⁻¹⁶ amb un risc potencial per a la seva salut.

L'automatització permet disminuir l'exposició a citostàtics del personal que treballa en l'elaboració. Preparar les dosis dins del robot permet minimitzar l'exposició en les fases de càrrega dels fàrmacs i en la descàrrega (veure figura 1), retirant-los un cop preparats i llestos per enviar i administrar al pacient¹⁷.

En el funcionament, els robots disposen d'un sistema automatitzat de neteja que permet que l'operador no hagi d'estar exposat a possibles residus dels tractaments preparats. També estan equipats amb un total de cinc filtres HEPA i un flux d'aire vertical que evita possibles contaminacions del personal en el moment de la càrrega i la descàrrega del robot.

Un estudi va analitzar la contaminació de l'entorn laboral amb restes de citostàtics (analitzava si hi havia restes de ciclofosfamida en guants, bosses d'infusió, safates, taula de treball i a terra) i es va observar un 70% de presència de traces en les diferents mostres en la preparació manual, en comparació d'un 15% utilitzant el robot¹⁸.

Validació de l'asèpsia en la preparació de citostàtics

En la preparació dels tractaments de quimioteràpia parenteral és molt important mantenir l'asèpsia al llarg de tot el procediment i evitar possibles contaminacions. Els sistemes robotitzats de preparació tenen sistemes d'autoneteja amb antisèptics i també utilitzen l'aplicació de raigs UV per impedir el creixement de microorganismes. Cal dir que aquests dos procediments també són utilitzats normalment en la preparació manual.

Al llarg de la implantació, quan el robots s'instal·len en un hospital, es fan processos de validació microbiològica de les operacions de preparació per verificar que les condicions d'asèpsia es mantenen constants. Aquesta validació s'ha fet majoritàriament amb cultius de diferents microorganismes^{19,20} (*C. albicans*, *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, etc.) i amb l'aplicació dels mètodes de desinfecció propis dels robots, és a dir, simulant condicions normals de treball.

Redisseny del flux de treball en la implementació de robots en la preparació

Un aspecte a destacar de la implantació d'un robot per preparar tractaments de quimioteràpia parenteral en un servei de farmàcia és la modificació en el flux de treball, especialment de la farmàcia oncològica. En els centres on s'ha implantat, la gran majoria de farmàcies mantenen el mateix nombre de personal, ja que s'ha de portar un control sobre el robot, fer la càrrega i descàrrega de materials i principis actius (veure taula 1). Per tant, almenys a curt termini, la robotització no implica un estalvi de personal²¹.

La instal·lació de l'aparell també significa modificar el disseny de l'espai físic. Els serveis de farmà-

cia que actualment treballen amb aquests dispositius diuen que representa la substitució d'una cabina de flux laminar ja que les dimensions són força similars (veure taula 1). Pel que fa a la manera de treballar, el robot optimitza la llista de treball basant-se en paràmetres de funcionament (per pacient-horari o bé per principi actiu) i són els tècnics els que el carreguen amb els fàrmacs i els materials necessaris. En el control de qualitat final de pesada del producte, el dispositiu s'assegura que la preparació està dins del marge d'error de pes preestablert. Si està fora del marge, la dosi és apartada i és el farmacèutic el que en fa la revisió i decideix si el fàrmac és apte per ser administrat.

Totes les xeringues, bosses o bombes d'infusió que contenen els fàrmacs en la presentació i la dosi final (els diferents formats per administrar citostàtics) són presentades a l'operador per ser escanejades, revisades i administrades als pacients. Els residus de la preparació van directament a un contenidor especial sense necessitat d'intervenció humana (veure figura 1).

Experiència actual en la preparació automatitzada de citostàtics

Malgrat els avantatges teòrics de l'automatització sobre la preparació manual, el grau d'implantació dels robots en els serveis de farmàcia és baix. Si bé entre els avantatges hi ha l'increment en la seguretat en la preparació dels tractaments, la possibilitat d'augmentar la producció o incrementar l'aprofitament dels vials, també hi ha inconvenients. El principal obstacle és el l'elevat preu (pot oscil·lar entre dos-cents mil euros i un milió). També la limitació del nombre d'especialitats validades (cal continuar fent preparacions manuals que per complexitat o perquè encara no estant validades, el robot no pot fer). El fet que el mateix robot no pugui ser utilitzat per a altres tipus de preparacions (no antineoplàstics) implica no treure'n tot el rendiment possible. També cal tenir en compte com a inconvenient la mida (veure taula 1) i el sempre escàs espai disponible en els hospitals, o la lentitud del procés de preparació, el robot és més lent que la

preparació manual (veure taula 1), circumstància que resulta un obstacle en els pics d'afluència de pacients a l'hospital de dia per rebre tractament.

No obstant això, en les experiències disponibles d'implantació i ús de robots en els serveis de farmàcia, any rere any s'observa un increment en la producció ja que han anat substituït progressivament l'elaboració manual per l'automàtica a mesura que augmentava el coneixement i la capacitat per optimitzar la utilització de l'aparell. És a dir, amb la implantació del robot allò que es pretén és que arribi a cobrir un percentatge cada cop més elevat de totes les quimioteràpies parenterals. Amb tot, els hospitals no deixen de tenir cabines de flux laminar per ajudar els robots fent preparacions manualment en moments de pics elevats de producció^{7,12,17,22}.

Un altre aspecte a destacar, basat en l'experiència real de l'ús, són els errors que es produeixen a l'hora d'utilitzar aquests tipus de robots, tals com: de dosificació, mecànics, interfície-software i humans^{23,24} que impliquen la necessitat d'un servei tècnic molt àgil.

Per dispositius, el més implantat i amb més informació disponible a la literatura és l'Apoteca® Chemo, que fa entre el 40%⁷ i el 95%²⁵ de les preparacions, segons l'hospital. Cytocare®, el segon més implantat, en fa entre un 14%²² i un 95%¹⁷. De la resta de marques, no hem trobat informació publicada en aquest aspecte.

Conclusions

Malgrat aspectes com el cost, la reenginyeria dels fluxos de treball i l'adaptació a les necessitats de cada centre hospitalari, les innovacions tecnològiques que comporten millorar la seguretat del pacient s'aniran implantant indubtablement de forma progressiva, especialment en l'àrea de l'oncologia. L'elecció d'un dispositiu o d'un altre per fer les preparacions de quimioteràpia de cada servei de farmàcia dependrà del nivell de flexibilitat (tipus diferents de medicaments i fungibles), procés de validació, requeriments per instal·lar, facilitat d'ús i capacitat de connectar-se al programa de prescripció del centre i, indubtablement, cost i rendibilitat de la inversió.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
2. Hoppe-Tichy T. Current challenges in European oncology pharmacy practice. *J Oncol Pharm Pract*. England; 2010 Mar;16(1):9–18.
3. Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, Roblin DW, Herrinton LJ, Von Worley A, et al. Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):891–6.
4. Okayasu S, Nakamura M, Sugiyama T, Chigusa K, Sakurai K, Matsura K, et al. Development of computer-assisted biohazard safety cabinet for preparation and verification of injectable anticancer agents. *Chemotherapy*. 2009;55(4):234–40.
5. Carreras MF, Farriols A. Seguridad en el proceso de preparación de citostáticos: trazabilidad y control. *Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña* [Internet]. 2013;11(3):1–9. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_errores_medicacion/documents/arxiu/bem_v11_n3e.pdf
6. Griso, M. Hernández; Oltra, B. Porta; Martí, M. Climente; Gil, A. Moya; López, B. Guglieri; Álvarez SG. Implementación de un sistema de trazabilidad y control de calidad tecnológico en la preparación de anti-neoplásicos parenterales. *El Farm Hosp*. 2014;(204):4–11.
7. Pacheco Ramos M de la P, Arenaza Pena AE, Santiago Perez A, Bilbao Gomez-Martino C, Zamora Barrios MD, Arias Fernandez ML. [Implementation of a robot for the preparation of antineoplastic drugs in the Pharmacy Service]. *Farm Hosp*. Spain; 2015;39(3):137–46.
8. US Pharmacopeia. Pharmaceutical compounding-sterile preparations (general information chapter 797). 38th rev. Rockville, MD ; 2004: United States Pharmacopeial Convention; 2015. 567-610 p.
9. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B, et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? *Biomed Pharmacother*. 2011 Feb;65(1):17–21.
10. Poppe LB, Savage SW, Eckel SF. Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Feb;22(1):3–9.
11. Oliveras Arenas, M, Molas Ferrer, G, Renedo Miró, B, Farriols Danés, A, Carreras Soler, MJ MC. Errores de exactitud en la preparación de quimioterapias con pequeños volúmenes de fármaco. Estudio previo a la implantación del control gravimétrico en la preparación de citostáticos en pediatría. 60 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. Valencia; 2015.
12. Yaniv AW, Knoer SJ. Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Nov 15;70(22):2030–7.
13. White R, Cassano-Piché A, Fields A, Cheng R, Easty A. Intravenous chemotherapy preparation errors: Patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;
14. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(14):1427–32.
15. Mason HJ, Blair S, Sams K, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg*. England; 2005 Oct;49(7):603–10.
16. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64(2):105–12.
17. Chen W-H, Shen L-J, Guan R-J, Wu F-LL. Assessment of an automatic robotic arm for dispensing of chemotherapy in a 2500-bed medical center. *J Formos Med Assoc*. 2013 Apr;112(4):193–200.
18. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Böhlandt A, Rosini V, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo. *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Sep 16;
19. Bufarini C, Marinozzi A, Paolucci D, Rosini V, Pianetti A, Sabatini L. TCH-013 Disinfectant Efficacy of Ultraviolet Light Irradiation in an Automated Systems For the Aseptic Compounding. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2013 Mar 12;20(Suppl_1):A73–A73.
20. Kramer I, Federici M, Kaiser V, Thiesen J. Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Dec 30;
21. Urbine TF, Schneider PJ. Estimated cost savings from reducing errors in the preparation of sterile doses of medications. *Hosp Pharm*. 2014 Sep;49(8):731–9.
22. Nurgat Z, Faris D, Mominah M, Vibar A, Al-Jazairi A, Ewing S, et al. A three-year study of a first-generation chemotherapy-compounding robot. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Jun 15;72(12):1036–45.
23. Masini C, Nanni O, Antari S, Gallegati D, Marri M, Paolucci D, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Apr 1;71(7):579–85.
24. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *J Oncol Pract*. United States; 2012 Nov;8(6):344–9.
25. Palma E, Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy. *Int J Pharm Compd*. 2014;18(5):358–64.
26. Hurgon, A., Giard, C., Pelloquin, A., Blondeel, S., Pauly, J., Daoudi F. Pharmahelp for cytotoxic handling. *Hosp Pharm Eur*. 2010;(52).
27. Marinozzi A, Bufarini C, Guglielmi S, Rosini V, Paolucci D. PP-024 The automated compounding of paclitaxel albumin as a sustainable alternative to the traditional compounding. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. British Medical Journal Publishing Group; 2014 Feb 24;21(Suppl_1):A131–A131.
28. KIRO Robotics S.L. Kiro oncology profile [Internet]. 2014 [consultat el 24 de Desembre de 2015]. Disponible en: <http://www.kiro-robotics.com/automated-compounding/technical-features>
29. i.v. STATION ONCO: Address the challenges of hazardous sterile compounding [Internet]. Aesynt Incorporated. 2016 [consultat el 14 de gener de 2015]. Disponible en: <http://aesynt.com/iv-solutions/iv-station-onco>
30. First Chemotherapy robot use in London Hospital. *Br J Clin Pharm*. 2009;1(2):39–40.
31. RIVA provides solutions for hospital pharmacy improvement [Internet]. Intelligent Hospital Systems. 2013 [consultat el 14 de gener de 2015]. Disponible en: <http://www.intelligenthospital.com/IHS/solutions.php>
32. Vecchione A. More hospitals automate their IV preparation [Internet]. Drugs topics. 2004 [consultat el 14 de gener de 2015]. Disponible en: <http://drugtopics.modernmedicine.com/drug-topics/content/more-hospitals-automate-their-iv-preparation?page=full>
33. Bufarini C, Marinozzi A, Guglielmi S, Leoni S, Losavio L, Rosini V. PS-105 Implementation of a unique automation and management platform to extend process control to all medicinal products prepared for cancer patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2015 Mar;22 (Suppl 1):A178–A178.
34. Apoteca Chemo profile [Internet]. Humancare Loccioni Gropu. 2012 [consultat el 14 de gener de 2015]. Disponible en: <http://humancare.loccioni.com/about-us/projects/apoteca/?lang=en>
35. Brochure CytoCare robotics [Internet]. Health Robotics. 2007 [consultat el 14 de gener de 2015]. Disponible en: http://usedmedrobots.com/manual/CytoCare_User_Manual_ver1_0-ENG.pdf

Publica el teu treball a

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

la publicació científica
del Col·legi



NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

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

Pàgina primera:

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

Pàgina de text:

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

Bibliografia:

- La bibliografia anirà al final de l'article, s'inclourà en l'ordre que se citi en el treball i numerada, seguint les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) 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/revis2a.html>
 - **Part d'una pàgina o Web**
Títol de la pàgina [seu Web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [número de pàgines o pantalles]. Adreça electrònica. American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
- Els treballs tramesos als autors per a la revisió de gal·lerades han de ser retornats en un termini d'una setmana.
- El Consell de redacció es reserva el dret a no acceptar els treballs que no consideri apropiats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.

CIRCULAR



Espigolant

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

A mouse-human phase 1 co-clinical trial of a protease-activated fluorescent probe for imaging càncer.

Whitley MJ, Cardona DM, Lazarides AL, Spasojevic I, Ferrer JM, Cahill J i col·laboradors.

Science Translational Medicine (2015); DOI: 10.1126/scitranslmed.aad0293

No és estrany que tumors sòlids extirpats tornin a reproduir-se en el mateix lloc i siguin causa del fracàs del tractament. Actualment, els cirurgians usen tècniques de ressonància magnètica i tomografies computacionals per orientar-se en l'eliminació dels teixits del voltant dels tumors, però a vegades el teixit alterat no es detecta i cal fer una segona intervenció o tractament de radioteràpia.

Per mirar de reduir els percentatges de reproducció dels teixits cancerosos, un equip del *Duke University Medical Center*, a Carolina del Nord, Estats Units, juntament amb científics del *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) i la col·laboració de la empresa *Lumicell*, creada també per investigadors del MIT, han desenvolupat un sistema que fa que les cèl·lules canceroses es tornin fluorescents i els cirurgians les puguin identificar i en conseqüència extreure-les totes durant la primera intervenció.

Les cèl·lules canceroses secreten més quantitat de proteasa catèpsina que les sanes, com a forma de modificar els entorns i permetre un millor creixement del tumor i les metàstasis.

Sobre la base d'aquests fet, els autors de l'estudi van desenvolupar un sistema que incorpora un compost líquid de color blau anomenat LUM015 que s'activa en presència d'aquesta proteasa catèpsina i provoca una fluorescència en el teixit tumoral que és unes cinc vegades més brillant que en cèl·lules musculars sanes.

Però aquests senyals no són visibles directament i s'han de detectar amb un instrument que incorpora una càmera sensible, que és el que ha desenvolupat *Lumicell*. Al quiròfan després que els cirurgians hagin extirpat el tumor, col·loquen el dispositiu sobre la superfície de la resecció per detectar les àrees amb cèl·lules fluorescents i per tant canceroses. És un sistema que els permet de distingir els límits i marges dels tumors mentre dura l'operació.

La prova amb LUM015 va permetre assenyalar la presència de càncer *in vivo* en un model de cèl·lules de sarcoma i en un assaig clínic en 15 pacients va mostrar ser segur i comportar-se com era d'esperar per identificar diferents tipus de teixits tumorals. També expliquen que, actualment, en un estudi prospectiu amb 50 dones diagnosticades de càncer de mama, els investigadors de l'Hospital General de Massachusetts estan avaluant la seguretat i l'eficàcia de LUM015 i del dispositiu d'imatges de *Lumicell*. Posteriorment, altres institucions provaran si aquesta tecnologia serveix per disminuir realment el nombre de pacients que necessiten operacions posteriors després de l'extracció inicial del tumor de mama

Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, Kandel R, Brandeis G, Wu D, Dallal GE, Jacques PF, Schreiber R, Kong E i Meydani SN.

American Journal of Clinical Nutrition, 2016; DOI: 10.3945/ajcn.115.115188

Com que el sistema immunitari es debilita en les persones de més edat i les fa susceptibles a presentar infeccions i alhora els nivells de zinc baixos també fan baixar la immunitat, els autors van dissenyar aquest assaig per determinar si era possible incrementar els nivells de zinc en aquest grup d'edat i si per aquest fet podien reduir la incidència i la morbiditat de les infeccions.

Amb aquesta finalitat, investigadors del *Centre de Recerca Nutricional en Gent Gran* de la Universitat de Tufts, a Boston, van proporcionar suplementes de zinc a més grans de 65 anys durant tres mesos. En l'assaig a doble cec hi van participar 25 pacients de tres residències de l'àrea de Boston amb nivells de zinc baixos o molt baixos. Dotze pacients van rebre diàriament, durant tres mesos, un suplement multivitamínic amb 30 mg de zinc i tretze van rebre també diàriament i durant tres mesos com a placebo un suplement que només contenia 5 mg de zinc.

Van mesurar el canvi en els nivells plasmàtics de zinc i també la resposta immunitària mitjançant el perfil i funcionalitat de les cèl·lules immunitàries.

L'increment de la concentracions plasmàtiques de zinc va representar en el grup tractat un augment del 16% en comparació al control que només es va incrementar un 0.7%.

Aquest increment del nivell de zinc del 16% amb relació al grup control també va millorar clarament la funció dels limfòcits T perquè en va augmentar el nombre a més de la capacitat de resposta.

Els autors comenten que millorar els nivells de zinc amb l'aportació de suplement pot necessitar un temps en les persones que tenen un dèficit important, per tant cal veure les quantitats a administrar i la durada abans de fer recomanacions generals, sobretot perquè hi ha persones que no l'absorbeixen tan bé com altres, perquè massa zinc pot no ser recomanat i perquè els nivells en sang no reflecteixen exactament els nivells cel·lulars.

12-Deoxyphorbols Promote Adult Neurogenesis by Inducing Neural Progenitor Cell Proliferation via PKC Activation.

Geribaldi-Doldán N, Flores-Giubi E, Murillo-Carretero M, García-Bernal F, Carrasco M, Macías-Sánchez AJ, Domínguez-Riscart J, Verástegui C, Hernández-Galán R i Castro C. I J Neuropsychopharmacol 2015; pyv085 DOI: 10.1093/ijnp/pyv085.

Nombroses malalties neurològiques i també accidents vasculars cerebrals o traumatismes cranioencefàlics poden causar una pèrdua irreversible de neurones i per ara no hi ha un tractament que ajudi a recuperar-les. Diversos equips d'investigadors busquen la manera de regenerar-les i que puguin recuperar la funcionalitat.

Ara un grup d'investigadors de la Universitat de Cádiz acaba de publicar els resultats de la seva recerca. En l'article mostren una sèrie de productes naturals aïllats de plantes que activen una família de proteïna-cinasa, de tipus C o PKC, que afavoreix la formació de neurones cerebrals.

Els autors, membres del departament de *Biomedicina, Biotecnologia i Salut Pública*, i també del de *Química Orgànica*, pel que fa a l'aïllament dels productes naturals a partir de plantes, expliquen que hi ha diversos diterpens esters del forbol que activen aquesta família de proteïnes. El més conegut és el forbol-12-miristat-13-acetat (PMA) que ahora té una gran activitat tumoral i

per tant no pot ser usat en teràpies regeneratives.

Hi ha altres forbols naturals com la prostratina que activa també la proteïna-cinasa de tipus C però no té activitat tumoral, sinó que fins i tot sembla que en tindria d'antitumoral. La prostratina s'extrau de la planta *Pimelea prostrata*, originària de Nova Zelanda. Extractes d'aquesta planta i d'altres que contenen 12-deoxiforbols tradicionalment s'han utilitzat en medicines orientals. En l'assaig també van extreure d'*Euphorbia resinifera* altres productes amb la mateixa estructura de 12-deoxiforbols.

Els autors de l'assaig van estudiar-ne els efectes en la neurogènesi i recuperació neuronal primer *in vitro* i després *in vivo* en ratolins i van comprovar com promouen la proliferació en cultius cel·lulars de precursors neurals i que introduïts al cervell dels ratolins adults afavoreixen la formació de neurones noves.

L'estudi fet fins ara és la primera etapa d'un projecte més ampli que té com a objectiu el desenvolupament futur de medicaments.

El farmacèuticonline
sempre al seu costat
www.farmaceuticonline.com

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Fitxa de recomanacions dietètiques en pacients hipertensos

M. Iracheta, Farmacèutica comunitària. Membre de la Vocalia d'Alimentació del COFB. Professora associada de la Facultat de Farmàcia (UB).

Continuem les recomanacions a la farmàcia comunitària que podem trobar en format de fitxes publicades a la web del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona.

En aquest article presentem la gestió del pacient hipertens.

La hipertensió arterial és una malaltia crònica que millora amb un control correcte tant farmacològic como nutricional. La farmàcia comunitària pot fer educació higienicodietètica en aquests pacients.

Taula 1. Definicions d'HTA segons els valors de la PA a la consulta i a fora de la consulta (CHEP, 2013; ESH-ESC, 2013)

Categoria	PAS (mmHg)	i/o	PAD (mmHg)
PA en la consulta (PAC)	≥140	i/o	≥90
MAPA			
• Diürna (o quan el pacient està despert)	≥135	i/o	≥85
• Nocturna (durant el descans)	≥120	i/o	≥70
• PA de 24 hores	≥130	i/o	≥80
AMPA	≥135	i/o	≥85
Valors d'HTA a la consulta, amb MAPA i amb AMPA			

Taula 2. Classificació PA i graus d'HTA

Categoria	PS (mm Hg)	PD (mm Hg)
Òptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
HIPERTENSIÓ		
Grau 1	140-159	90-99
Grau 2	160-179	100-109
Grau 3	≥180	≥110

Societats Europees d'Hipertensió i Cardiologia (2007)

L'evolució clínica d'un pacient a qui detecten per primera vegada xifres elevades de pressió arterial (PA) se sustenta en un examen físic complet sense ús dels fàrmacs, excepte en el cas de valors de pressió alts. A continuació, s'han d'incloure les dades sobre estil de vida que puguin indicar l'existència d'altres factors de risc associats. La dieta, l'exercici físic, el consum de tabac o d'alcohol són factors susceptibles de ser modificats.

Els pacients hipertensos a Catalunya representen el 35% de la població adulta i la meitat deixen el tractament el primer any, a més, el 85% incompleix les mesures higienicodietètiques que recomanen els professionals sanitaris.

La prevenció mitjançant una alimentació sana i equilibrada és imprescindible, tant és així que els especialistes consideren que en el 15% dels pacients només caldria introduir petits canvis en l'estil de vida per mantenir els valors dintre de la normalitat. La manca de temps i les dietes estrictes són alguns dels motius pels quals els pacients hipertensos abandonen el tractament, per tant, millorar la salut cardiovascular no exigeix grans sacrificis en la dieta. Hem de fer petits canvis a l'hora de cuinar o de combinar aliments per obtenir un nivell òptim de salut.

A més, per aconseguir l'adherència al tractament és fonamental que els pacients coneguin les causes, les conseqüències i les teràpies que hi ha en la hipertensió arterial. Com més sensibilitzat estigui l'individu de la patologia pròpia, millor complirà tractament. Els professionals de la salut hem de fer entendre que la hipertensió no és tant una malaltia com la causa d'altres patologies cardiovasculars que necessiten un control i una intervenció immediata.

És molt important el control del pacient obès i sedentari. Cada any augmenta el nombre de persones

obeses a Catalunya i actualment entre el 40 i el 50 % tenen un índex de massa corporal (IMC) per sobre de la normalitat, amb un 20% de sobrepès. Per això és imprescindible integrar l'activitat física com un hàbit diari des de la infància i enfortir el valor de la dieta mediterrània rica en fruita, verdura i hortalisses.

Taula 3. Classificació IMC

Insuficiència Ponderal	<18,4
Normal	18,5-24,9
Sobrepès	25-29,9
Obesitat I	30-34,9
Obesitat II	35-39,9
Obesitat III	≥40

Es calcula que més de la meitat de les persones obesés són hipertenses. L'obesitat actua com a desencadenant d'altres factors com la diabetis, la síndrome metabòlica o la dislipèmia que fan augmentar el risc cardiovascular.

Taula 4. Modificacions dels estils de vida per reduir la pressió arterial

- Perdre pes, com a mínim, 4 kg si l'índex de massa corporal (IMC) > 27
- Reduir la ingesta de sal < 6 g/dia
- Activitat física regular i isotònica tres dies a la setmana, de 45 a 60 minuts de durada
- Reduir la ingesta d'alcohol : < 20 g/dia en homes; < 10 g/dia en dones

Les persones hipertenses han d'evitar aliments rics en sodi en la dieta i no afegir sal durant les cocions o després a taula. Poden substituir la sal per altres condiments com vinagre, suc de llimona, ceba, pebre...

Hem de disminuir els greixos saturats i monoinsaturats i substituir-los pels poliinsaturats que hi ha en aliments com la fruita seca, el peix blau i l'oli d'oliva.

Per mesurar correctament la pressió les condicions prèvies són: una hora abans no haver menjat molt, no fumar, no prendre alcohol ni cafè, no fer exercici físic, no tenir la bufeta de l'orina plena i no seguir cap tipus de tractament per a aquesta patologia.

Els factors causals de l'HTA són: excés de sodi en la dieta, sedentarisme, no seguir una dieta mediterrània, excés d'alcohol, begudes excitants, estrès, malalties renals.

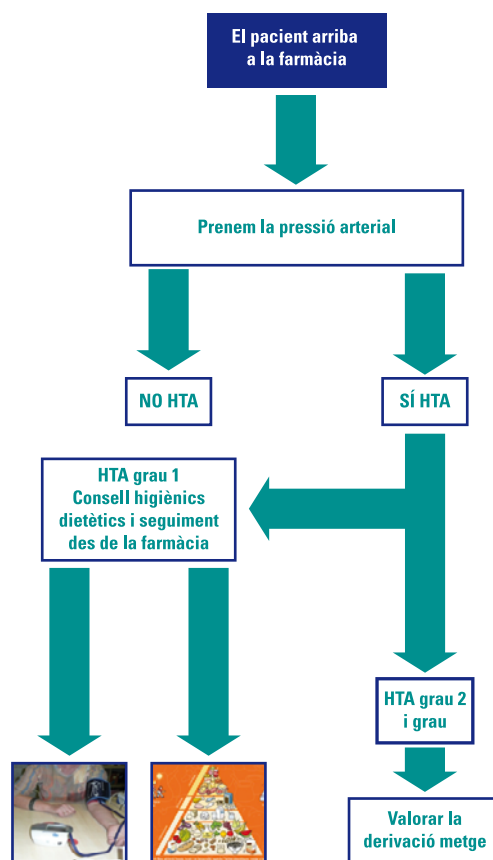
Hi ha una dieta pròpia per al pacient hipertens anomenada dieta DASH que redueix la PA ja que disminueix la quantitat de sodi de l'alimentació.

Els aliments consumits en aquesta dieta són verdura, fruita i productes lactis sense greix o baixos en greix, peix, aviram i carn magra, disminució de la ingesta de carn vermella, de dolços i de begudes ensucrades i reducció del consum d'alcohol.

La dieta DASH pren com a base la dieta mediterrània però augmenta el consum de fruita i verdura i té l'oli d'oliva com a principal greix alimentari.

A continuació presentem la llista dels aliments aconsellats i desaconsellat al pacient hipertens.

Figura 1. Actuació des de la farmàcia comunitària



ALIMENTS ACONSELLATS**ELS QUE CONTENEN**

Vitamina C: llimona, maduixa, taronja, pebrots, pastanagues

K, potasi: patates, carbassons, préssecs, pèsols, plàtans

Ca, calci: llet i derivats, ametlles

Mg, magnesi: soja, blat, ametlles, cacau

Greix insaturat: tonyina, salmó, seitó

Proteïnes: d'origen animal preferentment pollastre i gall dindi sense pell

Fibra

ALIMENTS DESACONSELLATS**RECOMENEM REDUIR**

Carn vermella i amb greix saturat com pernil, embotits, croquetes

Aliments salats com els conservats en vinagre i els precuinats

Peix fumat i assecat

Formatges durs

Olives

Sopa de sobre

Aigua amb gas

Conserves en general

CONSELLS PER PREVENIR I GESTIONAR L'HTA

Controlar el pes

Disminuir el consum dietètic de sal

Disminuir el consum d'alcohol

No fumar

Evitar el sedentarisme

Evitar l'estrès

BIBLIOGRAFIA

1. M.Á. Valero Zanuy Nutrición e hipertensión arterial, Hipertensión y riesgo vascular.vol 30, nº1 2013
2. E Barrón Soto, A García Garro, MC Ruvalcaba Delangel Factores asociados con hipertensión arterial y obesidad. Atención primaria. Vol. 21. Núm. 8. 15/5/1998
3. Definiciones de HTA según los valores de la PA en la consulta y fuera de la consulta. (CHEP, 2013; ESH-ESC, 2013)
4. Padwal R, Hackam D, Khan N, Tobe S Primary prevention of CVD: modification of diet in people with hypertension.BMJ Clin Evid Jan 5, 2016
5. Jenkins DJ, Jones PJ et al.The effect of a dietary portfolio compared to a DASH-type diet on blood pressure..Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Dec;25(12):1132-9.
6. Daniel Sabater-Hernández, Alejandro de la Sierra, Otón Bellver-Monzó, Juan Antonio Divisón, Manuel Gorostidi, Zeneida Perseguer-Torregosa, Julián Segura, Salvador Tous. Guía de actuación para el farmacéutico comunitario en pacientes con hipertensión arterial y riesgo vascular. Farmacéuticos comunitarios. 2011; 3(2): 69-83

SALUT PÚBLICA

La tragèdia de la talidomida a Espanya, 1959-1965

F. Parrilla, doctor en Salut Pública, Generalitat de Catalunya, Departament de Salut

L'inici

L'any 1953, el doctor Wilhem Kunz va sintetitzar per a la companyia farmacèutica Ciba, la molècula N-[2,6-dioxi-3-piperidil]ftalimida (talidomida) i l'any 1954, la companyia Chemie Grunenthal en va comprar la patent¹.

Els assajos clínics en mones, rates, conilles i gosses embarassades van durar dos anys i després de fracassar com a antiepilèptic i com antihistamínic² se'n van descobrir les propietats hipnòtiques i sedants i van pensar que podia ser una alternativa als barbitúrics ja que no presentava els efectes adversos d'aquests ni tampoc provocava addició³.

L'any 1956, Grünenthal va distribuir mostres gratuïtes entre els metges i l'1 de octubre de 1957 es va començar a comercialitzar a Alemanya com a medicament sense recepta (Contergan®) per tractar l'ansietat, l'insomni, las cefalees i els vòmits en dones embarassades⁴, un cop presentats els informes d'innocuitat i d'absència d'efectes secundaris a les autoritats alemanyes². A l'envàs del medicament es feia constar la inscripció "especialment recomanable en l'embaràs"⁵.

La comercialització de la talidomida es va estendre ràpidament per tot el món. Al 1959 ja es comercialitzava a 48 països d'Europa i Àfrica i també al Japó, Austràlia i Canadà³. A Espanya, Medinsa, el distribuïdor local de Grünenthal, en va iniciar la comercialització el novembre de 1960 si bé la talidomida ja s'havia introduït el 1957². A França i als Estats Units no se'n va autoritzar la comercialització atès que el 1960 va sortir publicat un tre-

ball que feia referència al fet que els tractaments de llarga durada produïen neuropatia perifèrica⁵ (ver taula 1).

Els efectes teratogènics

La focomèlia és el principal efecte que produeix la talidomida i consisteix en l'absència parcial o total del braç i l'aparició de mans unides a les espatlles i que donen l'aspecte d'aleta de foca (focomèlia)^{3,5}. La aparició sobtada de molts casos de focomèlia entre els nadons a Hamburg, Münster i Bonn (456 casos entre 1959-1961 i 0 casos entre 1949-1959) va fer que dos pediatres alemanys, Weicker i Hungerland, comencessin una investigació basada en uns qüestionaris que van enviar a 50 clíniques pediàtriques i obstètriques d'Àustria, Berlín est, Suïssa, França, Holanda, Polònia, Hongria, Itàlia, Espanya, Portugal, Anglaterra, Estats Units, Canadà i Filipines, en recerca de l'agent causal. Les primeres dades van arribar de Liverpool, amb 26 casos de focomèlia en dos anys¹. A partir de totes aquestes dades van fer una estimació del nombre de casos de focomèlia a Alemanya i el Regne Unit (veure taula 2).

Però va ser el pediatra Widukind Lenz, cap de servei d'una clínica de nens d'Hamburg-Eppendorf qui va fer una investigació epidemiològica sistemàtica. Un cop descartades les hipòtesis hereditària i vírica, el juny de 1961 va enviar un qüestionari a totes les mares amb nens nascuts amb focomèlia, que preguntava per exposicions diverses durant l'embaràs: els tractaments, les

Taula 1. La no comercialització de la talidomida als Estats Units²

La talidomida mai es va aprovar als Estats Units ja que la doctora Frances Oldham Kelsey, funcionària acabada d'incorporar a la Food and Drug Administration (FDA), volia tenir proves més concloent de la seguretat del medicament en embrions humans. La companyia Richardson-Merrel, amb seu a Cincinnati, tenia a punt 10 milions de tablettes per incorporar-les al mercat i va demanar l'aprovació del medicament a l'FDA el febrer de 1961. Tot i la pressió de la companyia, la doctora Kelsey va rebutjar la petició sis vegades ja que va considerar insuficient la documentació presentada. En el temps que es va produir aquest enfrontament van començar a aparèixer els primers indicis del caràcter teratogènic de la talidomida. Al mateix temps, la companyia Merrel va distribuir un total de 2,5 milions de pastilles entre milers de doctors americans, per repartir-les com a mostres als pacients entre els quals hi havia centenars de dones gestants.

El dany que va produir als Estats Units va ser molt petit en comparació al d'Europa. La intransigència heroica de la doctora Kelsey va evitar una tragèdia ja que únicament es van constatar disset casos de malformacions per talidomida. La doctora Kelsey es va convertir en una heroïna i se li va concedir la medalla de serveis distingits, la condecoració civil més important que atorga el govern americà. A partir d'aquesta tragèdia mundial, la FDA es va convertir en la primera autoritat mundial en la seguretat dels medicaments.

Taula 2. Nombre de casos notificats i estimació de casos a Alemanya i Regne Unit

Països	Casos de focomegàlia entre 1959-1961	Estimació de casos
ALEMANYA FEDERAL (RFA)	259 casos a Hamburg 126 casos a Münster 71 casos a Bonn	6.500-7.000
REGNE UNIT	26 casos a Liverpool	1.400

Taula 3. Productes amb talidomida que es van comercialitzar a Espanya⁷

Núm. registre sanitari	Producte	Data de prohibició de comercialització	Laboratori
32.936	IMIDAN, Comprimits	21/01/1963	UCB. PEVYA, S.A.
34.593	VARIAL, Comprimits	21/01/1963	UCB. PEVYA, S.A.
32.258	GLUTO NAFTIL, Comprimits	21/01/1963	FARMACOBIOLOGICOS NESSA
34.047	SOFTENON, Comprimits	21/01/1963	MEDINSA
34.048	NOCTOSEDIV, Comprimits	21/01/1963	MEDINSA
34.875	ENTERO-SEDIV, Comprimits	21/01/1963	MEDINSA
37.665	ENTERO-SEDIV-SUPEN. Solució	20/10/1962	MEDINSA

Taula 4. Els noms comercials de la talidomida arreu del món⁵

Algosediv	Imidan	Poly-giron	Sedoval-K17
Asmadion	Imidene	Poligripan	Slip
Asmaval	Imidene hipnótico	Predni-sediv	Softenil
Bonbrin	Isomin	Profarmil	Softenon
Calmorex	Kevadon	Psycholiquid	Talarfan
Contergan	Lulamin	Psychotables	Talimol
Coronarobetin	Neo Nobro	Quetimid	Tensival
Distaval	Neosydyn	Quietoplex	Thalin
Ectiluran	Neurosedyn	Sanodormin	Thalinette
Enterosediv	Nevrodyne	Sedalis	Theophilcholine
Gastrimide	Noctosediv	Sedimida	Ulcerfen
Glutanon	Noxodyn	Sedin	Valgis
Grippex	PerecanoExpectorans	Sediserpil	Valgraine

Taula 5. Països en els quals es va comercialitzar la talidomida⁵

País	Dates de comercialització
Alemanya	De l'1 d'octubre de 1957 al 27 de novembre de 1961
Àrab Saudita	1959-1961
Argentina	Retirat del mercat el març de 1962
Austràlia	Disponible entre l'abril de 1958 i el desembre de 1961
Àustria	1958 – Desembre de 1961
Bèlgica	1959 – 1962
Brasil	Disponible de març de 1959 a juny de 1962
Canadà	Des de l'abril de 1959 fins a l'1 de juny de 1961 van estar disponibles com a mostres mèdiques. Després van ser aprovats i finalment retirats del mercat el 2 de març de 1962.
Dinamarca	Des de l'octubre de 1959 al desembre de 1961
Espanya	Va estar comercialitzar des del 1960 fins al 21 de gener de 1963. També es va vendre sense recepta mèdica.
Estats Units	Des de 1958 fins al desembre de 1961 com a mostres per a la realització d'un assaig clínic
Finlàndia	De setembre de 1959 a desembre de 1961
Regne Unit	D'abril de 1958 al 2 de desembre de 1961
Guinea	Retirats del mercat el 1961
Iran	1959-1966
Iraq	1960-1961
Irlanda	De maig de 1959 a gener de 1962
Israel	En circulació només algunes setmanes
Itàlia	Encara a la venda 10 mesos després de la retirada a Alemanya
Japó	De gener de 1958 a 1963
Jordània	1959-1961
Líban	1959-1961
Mèxic	1959-1962
Moçambic	1960-1961
Noruega	De novembre de 1959 a desembre de 1961
Portugal	D'agost de 1960 a desembre 1961
Síria i Sudan	1959-1961
Suècia	De setembre de 1958 fins al 2 de desembre de 1961. Van ser retirats per segona vegada el 14 de març de 1962. La primera retirada va ser de forma reservada i sense informar a la població.
Suïssa	De setembre de 1958 fins a desembre de 1961
Taiwan	De setembre de 1958 fins a 1962

exploracions radiològiques, els tests diagnòstics, els trastorns alimentaris, els anticonceptius i les barres de llavis utilitzades. La conclusió a la qual va arribar va ser que 41 dones havien pres Contergan® entre la sisena i la vuitena setmana de gestació¹. Al mateix temps Speirs, a Escòcia, estava arribant a la mateixa conclusió i el ginecòleg australià McBride, publicava a *The Lancet* una carta en la qual apuntava la talidomida com a possible causa de nounats amb malformacions¹.

El 18 de novembre de 1961, Lenz es va reunir amb la

companyia farmacèutica Chemie Grünenthal per comunicar-los els resultats² i, finalment, després d'insistir i de la publicació de dos articles alarmistes a les revistes *Der Spiegel* i *Der Welt am Sonntag*, la talidomida va ser retirada del mercat alemany el 26 de novembre i del Regne Unit el 2 de desembre de 1961¹. Espanya va ser un dels darrers països europeus a retirar la talidomida, retirada que no es va produir fins al 21 de gener de 1963^{6,7} (veure taula 3).

Les dades epidemiològiques

Taula 6. Marc normatiu espanyol relacionat amb la talidomida⁹

La Llei 26/2009, de 23 de desembre, de pressupostos generals de l'Estat per l'any 2010, establia l'adjudicació d'una indemnització a aquells que havien patit malformacions corporals durant el procés de gestació a conseqüència de la ingesta materna de talidomida.

El Reial Decret 1006/2010, de 5 d'agost, per adjudicar ajudes, va exigir un informe de diagnòstic emès per l'Institut de Salut Carlos III, acreditatiu d'haver patit malformacions corporals durant el procés de gestació en el període 1960-1965, l'origen de les quals no es pogués descartar com a conseqüència de la ingesta de talidomida a Espanya per la mare gestant. La indemnització que concedeix és una ajuda social, no suposa cap reconeixement de responsabilitat de l'Administració i és compatible amb l'exercici d'accions legals contra els laboratoris farmacèutics. La administració va concedir ajuts a 24 afectats⁶.

Taula 7. Procediment judicial de l'associació Avite contra la companyia farmacèutica Grünenthal^{8,10,11}

19/11/2013	La sentència del Jutjat de Primera Instància núm. 90 de Madrid va instar Grünenthal a pagar una compensació a un nombre indeterminat de persones reconegudes al Reial Decret 1006/2000 i que encara no havien percebut cap prestació de la Fundación Contergan (10 víctimes espanyoles si que reben aquestes indemnitzacions ⁹).
Desembre 2013	La companyia Grünenthal va recórrer la sentència 217/2012 del Jutjat de Primera Instància núm. 90, de Madrid, atès que considera que Avite no havia presentat proves suficients que demostrassin que les malformacions haguessin estat causades per la talidomida o per productes amb talidomida distribuïts per Medinsa, distribuïdor local de Grünenthal a España, i pel fet que, d'acord amb el dret espanyol, no és possible celebrar un judici vàlid (els fets prescriuen als 50 anys d'haver-se produït).
13/10/2014	La sentència de l'Audiència Provincial (secció 14) de Madrid va considerar prescrits els fets en rebutjar la teoria dels danys continuats i només va admetre que es podien demandar els danys tardans quan estiguessin acreditats.
Novembre 2014	L'associació Avite va interposar un recurs davant del Tribunal Suprem com a conseqüència de la sentència emesa per l'Audiència Provincial.
20/10/2015	La sentència de la Sala Civil del Tribunal Suprem desestima les al·legacions presentades per Avite i dona la raó a la companyia farmacèutica Grünenthal Pharma SA (prescripció dels fets).

Entre 1957 i 1963 la talidomida es va vendre en més de 50 països amb 80 noms comercials diferents (veure taules 4 i 5)

En aquests set anys de comercialització, es descobreix el nombre total de nadons afectats i clàssicament es dona la xifra de 10.000⁶, si bé molt probablement es van superar els 20.000, uns 5.000 dels quals sobreviuen actualment². Les dades que confirmen aquestes estimacions són: en primer lloc, alguns països van calcular el % de mortalitat infantil abans de l'any de vida: Suècia, 43%; Alemanya, 38%; Canadà, 35% i Holanda, 36%. Amb aquestes dades, Lenz va estimar la mortalitat infantil en el 40% i un nombre de 5.850 nens afectats³. En segon lloc, en alguns països van calcular els casos se-

güents: Alemanya, 6.500-7.000; i Regne Unit, 1.400⁶; Espanya, 3.000; Suècia, 153 i Estats Units 10-16⁷.

També cal mencionar que la por i el pànic va fer que moltes dones que havien pres el fàrmac omplissin les clíniques ginecològiques de Suècia per avortar².

Les conseqüències jurídiques

El 27 de maig de 1968, a Alemanya va començar el judici contra set responsables de Chemie Grünenthal i va acabar el desembre de 1970 amb un acord entre les parts¹: d'una banda, desestimar la causa penal i estimar la causa civil, per a la qual es creava un fons de 250 milions de marcs (100 milions aportats per la companyia i 150 milions aportats per l'estat alemany) per indemnitzar un total de 2.866 víctimes². Les víctimes de Suècia, Japó, Canadà i Regne Unit van ser indemnitzades pels seus respectius estats amb unes pensions vitalícies de 540 euros al mes aproximadament².

A Espanya, l'any 2003, es fa fundar l'Associació Espanyola de Víctimes de la Talidomida i altres inhabilitats (AVITE) amb l'objectiu de reivindicar la situació d'aquest grup d'afectats amb la creació d'un cens que possibilités el seu reconeixement social i econòmic⁶. Des d'aleshores, les pressions d'Avite han aconseguit dues coses: en primer lloc, per primera vegada el reconeixement de les autoritats sanitàries espanyoles de la venda de la talidomida en al sistema sanitari públic espanyol entre 1959 i 1965⁶ (veure taula 3) i, en segon lloc, un marc legislatiu per l'aprovar indemnitzacions (veure taula 6)

L'any 2011, els 184 afectats per la talidomida reconeguts per Avite van presentar una demanda col·lectiva contra Grünenthal i UCB Pharma. Les negociacions no van prosperar ja que la companyia farmacèutica ofería 120.000 euros per totes les víctimes (600 euros per persona)^{6,8} i el cas va seguir el procediment judicial (veure taula 7)

La sentència de la sala civil del Tribunal Suprem converteix les víctimes espanyoles en les úniques víctimes europees que no han rebut cap tipus d'indemnització. Únicament deu reben indemnitzacions de la fundació Contergan i vint-i-quatre reben indemnitzacions de l'Estat espanyol.

Les conseqüències administratives i sanitàries

Al judici es va poder comprovar que les proves prèvies a la comercialització de la talidomida fetes en mones, conilles, rates i gosses embarassades, es van fer de forma incorrecta, dosis incorrectes i períodes de temps incorrectes i els resultats van sortir alterats^{2,5}.

A partir d'aquesta catàstrofe, la legislació sobre l'autorització de medicaments es va endurir. L'any 1962, els Estats Units va aprovar *The Drug Amendments Act*. I l'any 1963, el Regne Unit va crear el *Committee on the Safety of Drugs* i el 1964 va aprovar el primer sistema de farmacovigilància amb les certificacions grogues actuals¹. La legislació sanitària sobre la Llei del medicament es va modificar a tots els països. L'any 1962, els Estats Units aproven les esmenes Kefauver-Harris a la Food, Drugs and Cosmetics Act, l'any 1964 va canviar la legislació a Noruega i Suècia, l'any 1968 va ser el torn d'Anglaterra i posteriorment altres països com Suïssa (1971), Alemanya (1976), Àustria, Bèlgica i Grècia (1983), Espanya (1990). Japó ha fet diverses modificacions des de l'any 1961⁵.

No obstant això, cinquanta anys després de la tragèdia la talidomida té utilitat terapèutica i és el tractament d'elecció en el mieloma múltiple refractari¹².

Conclusió

En un primer moment, la crisi de la talidomida va obligar els països a indemnitzar les víctimes i més tard a legislar sobre la seguretat en l'ús dels medicaments, a la creació de centres de farmacovigilància i sistemes per detectar les reaccions adverses dels medicaments comercialitzats, a nous protocols dels assajos clínics per detectar els efectes teratogènics, a la creació de comitès d'ètica i de recerca en el desenvolupament de la investigació clínica ens humans i a elaborar recomanacions d'ús dels medicaments en el període de gestació.

A Espanya dos fets són inqüestionables: el nombre d'afectats és desconegut i les indemnitzacions rebudes, inexistents. La crisi de la talidomida és un capítol obert de la nostra història ja que falta el ple reconeixement de les víctimes: mai han estat quantificades, mai han estat indemnitzades i mai no han rebut un tracte social i sanitari digne.

BIBLIOGRAFIA

1. Boada Juárez JN. Historia de la farmacología: Talidomida. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2014;12(1):39-46
2. Pintado Vázquez S. La catàstrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización. Jano.es. 2009;1726:34-7. [accés 13/01/2016]. Disponible a: www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1726/34/00340037_LR.pdf
3. Martínez Frías ML. Talidomida: 50 años después. Med Clin (Barc). 2012;139(1):25-32
4. Salvador Coderch P, Gómez Ligüerre C, Rubí Puig A, Ramos González S, Terra Ibáñez A. Daños tardíos. Avite c. Grünenthal. Comentario a la SJPI nº 90 Madrid, 19.11.2013, sobre los daños causados por la talidomida. InDret. 2014;1/2014:1-30. [accés 13/01/2016]. Disponible a: www.indret.com/pdf/1036_revisado.pdf
5. Romaguera Bosch C. Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética. [Treball fi de grau]. UB.2012: 43 pàg. [accés 13/01/2016]. Disponible a: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/32366/1/Romaguera_TFG_2012.pdf
6. Papaseit E, O. García-Algar O, i Farré M. Talidomida: una historia inacabada. An Pediatr (Barc). 2013;78(5):283-7
7. Avite [seu web]. Alcantarilla (Múrcia). Avite [actualitat 10/01/2016]. Los números de la talidomida. [accés 13/01/2016]. Disponible a: www.avite.org/cifras2.htm
8. Parra Lucán MA. La responsabilidad civil por medicamentos y productos sanitarios a la luz del caso de la talidomida. Revista CESCO de derecho de consumo. 2013;8/2013:130-47. [accés 13/01/2016]. Disponible a: <https://www.revista.uclm.es/index.php/cesco/article/view/410/352>
9. Grünenthal [seu web]. Aachen (Alemanya). Grünenthal GmbH. [actualitat 28/10/2015]. Cronología de la talidomida. [accés 13/01/2016]. Disponible a: [/www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die_Fakten/Chronologie/es_ES/279300020.jsp](http://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die_Fakten/Chronologie/es_ES/279300020.jsp)
10. Ramos González S. Nota a la sentencia de la audiencia provincial (sección 14ª), Madrid, 13.10.2014 (mp: Sagrario Arroyo García), sobre los daños asociados a la talidomida. Revista CESCO de derecho de consumo. 2014;12/2014:166-9. [accés 13/01/2016]. Disponible a: www.revista.uclm.es/index.php/cesco/article/view/630
11. Tribunal Suprem. Sentència sobre la responsabilitat civil de la talidomida. 20/10/2015. [accés 13/01/2016]. Disponible a: www.avite.org/archivos/sentencia_supremo_20oct2015.pdf
12. Jiménez Lozano I, Juárez Jiménez JC. Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplástico. Farm Hosp. 2013;37(4):322-34.

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de

SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Narcís Viader Escayola

(Sant Sadurní d'Anoia, 1884-1968)

El personatge. Neix a Sant Sadurní d'Anoia al si d'una família de metges i farmacèutics. Dels seus matrimonis va tenir tres fills, dos que van ser farmacèutics i un metge. Home d'una marcada personalitat es distingí pel sentit de la justícia i l'honor, el rigor, l'estoïcisme, la discreció i l'amor a la terra.

El farmacèutic. Llicenciat en farmàcia per la Universitat de Barcelona el 1907, fou el continuador de la farmàcia del seu pare. Col·legiat a Barcelona, fou anomenat *inspector farmacèutic municipal* de Sant Sadurní, en data 27 de gener de 1929. La seva oficina de farmàcia era molt coneguda i reputada, no sols per l'antiguitat que tenia (fundada el 1825) sinó també perquè era l'única en una zona molt extensa que preparava fórmules magistrals.

La innovació. Destaca per haver començat la preparació de medicaments envasats. Dit d'una altra manera, per fer arribar a molts llocs la seva *ars farmacèutica* en la preparació de medicaments i fórmules magistrals de gran eficàcia la distribució dels quals hagués estat impossible sense l'envàs. Això va fer palesa la necessitat d'un estudi sobre la forma farmacèutica, l'estabilització en el temps de l'activitat dels principis actius, la presentació, distribució, preu, etc.

En aquest context va preparar, registrar i patentar diversos medicaments: *Ferroarsenucleicòl* (1914), *Arnugol* (1916) i el *Myrapol* (1943). Aquest darrer, fruit del treball de recerca fet conjuntament amb els seus fills Narcís i Antoni, també farmacèutics. Va ser el primer cosmètic a Espanya dissenyat per preparar la pell i el pèl per a un bon afeitat i després desinfectar i cicatritzar possibles talls. Al mateix temps, va preparar diversos xarops i vins medicinals tots embotellats i etiquetats. Els vins els elaborava en el celler situat a la part posterior de casa seva i el raïm procedia de vinyes pròpies situades al terme municipal de Sant Sadurní.

Professional molt inquiet i innovador, el 1912, va instal·lar un laboratori d'anàlisi al soterrani de la farmàcia. En aquella època el laboratori es va enfocar preferentment a les anàlisis microbiològiques de la llet materna, l'orina i l'aigua de consum i, dins el marc d'una bioquímica clínica gairebé inexistent, va iniciar les primeres anàlisis de sang. En aquella època no hi havia cap mena de gas d'ús industrial o domèstic i va decidir muntar un gasòmetre amb carbur càlcic per obtenir acetilè, reaccionant amb aigua. Va fer arribar la línia de gas a la farmàcia i també a la casa on vivia.

R. Viader, farmacèutic, Sant Sadurní d'Anoia



Narcís Viader Font

(Sant Sadurní d'Anoia, 1912-1982)

El personatge. Es distingí per la seva qualitat humana, servei a la societat, amor a la professió i gran rigor científic. Els qui més bé el coneixien professionalment deien que no era exacte sinó *exactament exacte!*

El farmacèutic. Narcís Viader Font va ser un farmacèutic inquiet i amb una dedicació professional molt àmplia: oficina de farmàcia a Barcelona i Sant Sadurní, anàlisis clíniques, indústria quimicofarmacèutica, cosmètica, inspector farmacèutic municipal, vocal del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona, etc. La seva activitat professional comença en uns moments en què el panorama sanitari català havia experimentat un gran canvi. La proclamació de l'Estatut d'Autonomia i l'estructuració del *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cataluña* oferien una visió de la sanitat diferent de la que havien conegut els seus avantpassats farmacèutics. Aquestes circumstàncies i la seva joventut molt aviat l'impulsaren a intervenir activament en les qüestions professionals col·lectives, lluny de l'individualisme i desinterès que, a vegades, frustra moltes empreses humanes. El 6 de setembre de 1934 s'inscriu en el *Colegio de Farmacéuticos de Cataluña* i ben aviat viurà uns temps que influïrien seriosament la seva activitat professional igual que afectaria tota la seva generació: Estatut, fets del 6 d'octubre de 1934, recuperació dels organismes autònoms, inici de la guerra civil, mobilització, postguerra, etc.

La innovació. Un cop acabada la guerra civil, una petició de cinc tones d'acetanilida a la farmàcia Viader el decidí, juntament amb el seu cunyat Josep Oriol Guixà Pradell, company de curs, a posar en marxa una petita fàbrica a Barcelona, (Indústries Químicas Viader y Guixà) per obtenir acetanilida, matèria primera per a la síntesi de sulfanilàmida que en aquella època era l'únic quimioteràpic viable i de gran utilitat. La petició de l'acetanilida la va fer Antoni Esteve Subirana (Laboratori Esteve) però més tard varen ser clients de Viader-Guixà, la Sociedad General de Farmacia i molt especialment, DIF (Laboratori Dr. Andreu).

Ambdós socis iniciaren una carrera d'obstacles imprevistos per la seva inexperiència empresarial i industrial en uns temps en què no hi havia disponibilitat dels materials més essencials. Matèries primeres d'escassa qualitat lliurades per cupo, dificultat en els subministaments energètics de carbó, gas i electricitat, etc. També van fabricar tiourea, necessària per obtenir sulfamida tiazòlica (tiazole) un principi més actiu i menys tòxic que s'acabà imposant. L'any 1934, es va veure forçat a deixar la fàbrica a causa d'una intoxicació hepàtica que va patir a conseqüència d'haver continuat treballant amb oli d'anilina. Tenia la llengua morada. L'Oriol Guixà i en Narcís Viader varen escriure una interessant memòria, escrita a màquina, de 100 pàgines, sobre el procés de fabricació, amb plànols i quadres, datada al desembre de 1943.

R. Viader, farmacèutic, Sant Sadurní d'Anoia



VADEMECUM CULTURAL

Distinció. Un segle de fotografia de moda

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques



El Museu del Disseny de Barcelona ha organitzat la mostra “*Distinció. Un segle de fotografia de moda*”, un valuós document fotogràfic de més de 160 imatges que el museu ha anat recopilant els darrers anys. Obres de 38 fotògrafs molts reconeguts com a grans artistes: Juan Gyenes, Leopoldo Pomés, Oriol Maspons, Manel Esclusa, Maria Espeus, José Manuel Ferrater, Antoni Bernad, Manuel Outumuro, Txema Yeste, Bèla Adler & Salvador Fresneda, Eugenio Recuenco o Sergi Jasanada, entre altres

El comissari de l'exposició, Juan Naranjo, ha escollit com a fil conductor de la mostra la “*Distinció*” entesa com l'elegància que per mitjà de la seducció, la provocació i el glamur dels vestits i de les models desprenen les imatges reproduïdes en revistes especialitzades des de l'època del Modernisme.

L'exposició està dividida en set àmbits segon un ordre cronològic i temàtic.

Fotografia i moda abans de la fotografia de moda

Les obres de Pere Cases Abarca, creador modernista retraten un nou model de dona, treballs en consonància amb els de de Gustav Klimt, Marià Fortuny, precursors de la fotografia moderna.

Nova visió

La consolidació de l'alta costura en la dècada de 1930 que coincideix amb el nou llenguatge visual que introdueixen revistes com *D'ací i d'allà*, *Tricornio*, *Las cuatro estaciones*, *Imatges* o *Ford*.



Interiors i exteriors

Els ideals femenins que s'utilitzen per seduir les dones de la postguerra, en la revista *Alta costura* (Barcelona 1943-1969), la primera gran publicació de moda a Espanya.

Moviments

La dècada dels seixanta quan sorgeixen un seguit de moviments contraculturals, el pop art, els *mods* i els hippies entre altres.

Escenificacions i fantasies

Les imatges recreen una realitat evocadora, idealitzada per transmetre idees i sensacions.

Identitat i diferència

El retrat com una de les expressions més visibles en les revistes de moda.



Paisatges

El paisatge urbà o natural com a escenari per als fotògrafs de moda, símbol de progrés i modernitat.

El Museu del Disseny ha organitzat un seguit d'activitats a l'entorn de l'exposició per a tots els públics: conferències, taules redones a l'entorn de la fotografia i la moda, activitats familiars i també un recorregut per la mostra per a persones amb discapacitat visual basat amb imatges per fer una exploració tàctil i sonora.

3



1. Pere Casas Abarca (1875-1958) 1902-1903 Gelatina de plata sobre paper baritat, tiratge 1902-1903 / Gelatina de plata sobre papel baritado, tiraje 1902-1903 / Silver gelatin on baryta paper, printed 1902-1903 11,9 x 7,8 cm Compra, 2013 MTIB 4.175/14
2. Oriol Maspons (1928-2013) Barcelona, 1966 Conjunt de Pertegaz / Conjunto de Pertegaz / Outfit by Pertegaz Gelatina de plata sobre paper baritat, tiratge 2012 / Gelatina de plata sobre papel baritado, tiraje 2012 / Silver gelatin on baryta paper, printed 2012 50,2 x 40,5 cm Donació Oriol Maspons, 2013 MTIB 3.885/13
3. Daniel Riera (1970) City Suits Nova York, 2009 Dreta: vestit d'Hermès, camisa de Brooks Brothers, corbata de Gucci, sabates de Duckie Brown. Esquerra: conjunt de Chanel / Derecha: Traje de Hermès, camisa de Brooks Brothers, corbata de Gucci, zapatos de Duckie Brown. Izquierda: conjunto de Chanel / Right: suit by Hermès, shirt by Brooks Brothers, tie by Gucci, shoes by Duckie Brown. Left: outfit by Chanel Giclée sobre paper Photo Rag, tiratge 2012 / Giclée sobre papel Photo Rag, tiraje 2012 / Giclée on Photo Rag paper, printed 2012 66,8 x 99,6 cm Donació Daniel Riera, 2013 MTIB 3.975/13
4. Eugenio Recuenco (1968) La cenicienta, 2005 Vestit de Cymbeline, davantal de Pepita y Beatriz / Vestido de Cymbeline, delantal de Pepita y Beatriz / Dress by Cymbeline, apron by Pepita y Beatriz Giclée sobre paper de cotó UltraSmooth FineArt, tiratge 2012 / Giclée sobre papel de algodón UltraSmooth FineArt, tiraje 2012 / Giclée on UltraSmooth FineArt cotton paper, printed 2012 43,2 x 56,5 cm Donació Eugenio Recuenco, 2013 MTIB 3.879/13

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA



www.agorasanitaria.com

 COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

ÀGORA
FORMACIÓ SANITÀRIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
de MADRID