



CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 74 N° 3 TERCER TRIMESTRE 2016

FARMACOTERÀPIA

**Ús de col·liri de
sèrum autòleg a
oftalmologia**

FARMACOTERÀPIA

**El secret dels
radiofàrmacs
en el diagnòstic
clínic nuclear
per la imatge**

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

**Dislipèmies i
recomanacions
dietètiques**





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	
UTILITZACIÓ DE PLASMA RIC EN FACTORS DE CREIXEMENT (PRGF) EN OFTALMIOLOGIA	5
T. Lozano, A. Suárez-Lledó, MB. Badia	
RADIOFÀRMACS: LEUCÒCITS MARCATS AMB RADIONUCLIDS	11
B. Soriano, A. Lima, P. Modamio, J. Castell-Conesa, E. Mariño	
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL GLAUCOMA D'ANGLE OBERT	15
A. Coma, C. Ibáñez, C. Alerany	
Casos clínics	
EL TRANSPLANTAMENT HAPLOIDÈNTIC	23
A. Molina, P. Riera	
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA	27
C. Seguí, E. Nogué, G. Cardona	
Espigolant	30
N. Casamitjana	
Alimentació i nutrició	
FITXES DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN LES DISLIPÈMIES	32
L. Torres	
Docència	
ANÀLISI DE LA PRESCRIPCIÓ	
D'INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS	35
N. Barceló, N. Carrasco, E. Díaz-Munío, T. Casasín	
LA FACULTAT DE FARMÀCIA HA CANVIAT DE NOM	40
J. Boatella	
Salut pública	
BROTS DE BOTULISME A CATALUNYA	44
F. Parrilla	
Innovadors	49
J. Boatella	
Vademecum Cultural	50
M. Ramoneda	

Vol. 74, núm. 3, juliol-setembre 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, Guillermo Bagaria de Casanova, Aina Surroca Rebés, Josep Manel Llop Talaverón, Marta Amat Flinch, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Marta Alcalde Matarranz, Ana Maria Culleré Córdoba, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, Josep Allué Creus, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **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:** El Metropost S.L. www.elmetropost.com

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 i disseny gràfic de la revista, n'exerceix els drets d'edició, i és titular dels drets d'explotació dels articles dels autors i de les gràfiques, taules, fotografies, imatges i dibuixos que aquests puguin incorporar.

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

De la mateixa manera que la nova política del nostre país i dels països democràtics més avançats s'orienta cap a un objectiu altament social com el dret universal a l'ensenyament, la sanitat, el dret a l'habitatge, alguns professionals sanitaris orienten part de la seva activitat a ajudes socials.

Un exemple clar en el nostre col·lectiu és el projecte Radars destinat a donar suport a la població de persones grans que viuen soles. Aquest projecte neix d'un conveni de col·laboració entre el COFB i l'Institut Municipal de Serveis Socials i té per objectiu detectar situacions de risc en aquesta població per mitjà del seguiment professional dels fàrmacs que se'ls dispensen. Amb això les farmàcies es converteixen en un punt de trobada entre els serveis socials i la gent gran.

A més de les moltes altres activitats socials que fem en la nostra tasca assistencial diària —i segur que cadascú en té alguna molt present al cap—, m'agradaria comentar una experiència singular que es desenvolupa a l'Índia i que és coneix com a "Prescripció Adalat".

La prescripció Adalat és una iniciativa que han posat en marxa estudiants de farmàcia joves que volen que el somni de donar assistència a la població rural que no té accés als sistemes de salut privats o estatals, és faci realitat. Aquesta proposta és més o menys un interrogatori farmacoterapèutic al pacient amb el qual intenten resoldre tots els dubtes referits al medicament que pren, l'estil de vida que duu, el coneixement sobre la malaltia i ressaltar la importància de prendre la medicació i identificar-la amb els diferents problemes de salut. La introducció a l'Índia de la prescripció Adalat, representa un capítol nou per al sistema de salut indi. La medicina actual envia el pacient amb la prescripció a la farmàcia però no arriba a implicar el professional sanitari en la problemàtica social i clínica del pacient ni intenta ressaltar la importància de l'adherència al tractament, d'identificar problemes relacionats amb la medicació. La prescripció Adalat vol fer tot això.

Aquesta prescripció va sorgir a iniciativa de la facultat de farmàcia de l'Índia a la vista del nombre tan reduït de farmacèutics clínics que hi havia en la població rural. L'avantatge principal d'aquest sistema és tenir-lo o no tenir-lo, com passa ara a la major part del territori rural. A més, les millores que presenta són bàsicament: la gratuïtat del servei, la rapidesa en l'atenció clínica en l'àrea rural, la resolució dels problemes sanitaris que relata el pacient, recomanacions clares sobre higiene, revisió del calendari de vacunacions, utilització del dialecte de la zona rural per estimular la comunicació i promoure la necessitat i l'eficàcia de la farmàcia clínica aplicada directament al pacient.

Iniciatives d'aquests tipus no ens inspiren més que respecte, admiració, solidaritat. Un cop més queda palesa la importància del rol assistencial que el farmacèutic ha d'aprendre durant la formació i ha de tenir i demostrar en l'àmbit professional propi ja que, malauradament, no sempre és així.

FARMACOTERÀPIA

Utilització del plasma ric en factors de creixement (PRGF) en oftalmologia

T. Lozano, resident de farmàcia hospitalària de l'Hospital Universitari de Bellvitge

A. Suárez-Lledó, resident de farmàcia hospitalària de l'Hospital Universitari de Bellvitge

MB. Badia, cap de secció del servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari de Bellvitge

La superfície ocular pot patir diferents trastorns com la síndrome de l'ull sec, defectes epitelials persistents, ulceracions i distròfies corneals entre altres, patologies que es caracteritzen per una alteració del procés de reparació tissular¹. Entre aquestes, la síndrome de l'ull sec és el trastorn més freqüent i la prevalença s'ha triplicat en la última dècada.

Per tractar aquestes patologies, les opcions terapèutiques són diverses amb un èxit o una eficàcia variables:

- La més utilitzada són els suplementos intensius amb llàgrimes artificials o lents de contacte terapèutiques.
- Els procediments quirúrgics com la queratoplastia (transplantament de còrnia) serveixen per restaurar la superfície ocular però no són adequats en pacients que tenen una absència de producció de llàgrimes, una dificultat en el tancament palpebral o una infecció bacteriana o fúngica activa.
- Alguns estudis han demostrat que la ciclosporina millora l'epiteli corneal en pacients amb ull sec incloent-hi aquells amb malaltia de l'empelt contra l'hoste. Però, l'ús de ciclosporina tòpica s'ha relacionat amb diversos efectes adversos com una forta irritació que n'han limitat molt l'ús.²
- Un altre opció ha consistit a utilitzar agents anti-inflamatoris tòpics com els corticoides. Tot i que aquests fàrmacs milloren els símptomes dels pacients, també s'han associat a uns efectes secundaris importants a llarg termini com l'aparició de cataractes i un augment de la pressió intraocular.³
- Finalment, s'han investigat diverses tècniques i substàncies per intentar corregir aquestes alteracions, com utilitzar el factor de creixement nerviós (NGF).⁴

L'ús de llàgrimes artificials, que incrementen la humitat de la superfície ocular i proporcionen una lubricació addicional, s'ha mantingut com el tractament més utilitzat. Malgrat que s'han formulat noves presentacions sense conservants, amb lípids per evitar l'evaporació o en solucions hipotòniques per contrarestar la hiperosmolaritat de l'ull sec, les llàgrimes artificials encara estan lluny de tenir totes les propietats de la llàgrima humana ja que els falten molècules biològicament actives com els factors de creixement.^{5,6}

Per tant, hi ha un interès a desenvolupar productes naturals similars a les llàgrimes que puguin ser utilitzats en el tractament de les malalties de la superfície ocular. L'ús de sang i hemoderivats amb aquesta finalitat no és nou i va ser el 1975 quan el sèrum autòleg es va aplicar per primera vegada a un ull sec⁷. Històricament, l'interès en oftalmologia es va basar principalment en les potencials propietats com a lubricant que presentava, per les propietats mecàniques (arrossegament de partícules) i antimicrobianes. Posteriorment, s'han provat altres productes com el sèrum boví fetal, el sèrum al·logènic d'un altre humà amb relació de consanguinitat o no i sèrum del cordó umbilical, però són productes heteròlegs amb un gran risc tant de reaccions al·lèrgiques com de transmissió de malalties infeccioses.⁸

Emprar derivats sanguinis és interessant ja que la composició del sèrum és molt similar a la de les llàgrimes i la majoria de components estan en concentracions similars amb algunes excepcions com la vitamina A, la lisozima, el factor de creixement transformant-b i la fibronectina que apareixen amb més concentració en el sèrum⁹. A més, les plaquetes contribueixen a l'hemostàsia ja que prevenen pèrdues de sang als llocs

on hi ha hagut un dany vascular i contenen una gran quantitat de factors de creixement i citocines que són imprescindibles per a la regeneració tissular¹⁰. En les darreres dècades, un coneixement més gran de les funcions fisiològiques de les plaquetes en la cicatrització de ferides ha permès utilitzar i obtenir concentrats de plaquetes com a eina terapèutica perquè secreten una gran quantitat de proteïnes i factors de creixement que podrien impulsar el mecanisme de regeneració dels teixits.

En aquests context, la utilització de la pròpia sang en oftalmologia ens permetria aprofitar al màxim el plasma i les plaquetes concentrades amb els factors de creixement emmagatzemats, sense la presència d'agents proinflamatoris que alliberen els leucòcits. A més, l'origen autòleg d'aquestes preparacions pot evitar les preocupacions per les reaccions immunològiques i la possible transmissió de malalties infeccioses¹¹.

L'objectiu de l'estudi és fer una revisió actualitzada i crítica de la utilització del plasma ric en factors de creixement (PRGF) en oftalmologia.

Material i mètodes

Per fer aquesta revisió hem fet una cerca a PUBMED amb els següents termes: "Plasma rich growth factors" AND "ophthalmology"; "Plasma rich Platelet" AND "ophthalmology"; "Autologous serum" AND "Ocular Diseases"

Resultats

El plasma ric en factors de creixement (PRGF) s'ha utilitzat amb èxit en diferents camps de la medicina com l'odontologia i l'implantologia oral, l'ortopèdia, la medicina esportiva i en el tractament d'úlceres, entre altres, per promoure la curació de ferides i la regeneració tissular.

Pel que fa al camp de la oftalmologia el PRGF i el plasma ric en plaquetes (PRP) s'han utilitzat per a diverses patologies.

Ull sec

És un trastorn de la pel·lícula llagrimal causat per

una alteració en la quantitat de llàgrimes i la composició. Fa poc temps es va avaluar l'ús del PRGF per tractar ull sec en dos estudis observacionals prospectius de 2007 i 2011. Es van estudiar un total de 34 pacients que presentaven una síndrome de l'ull sec moderada o greu. Se'ls va aplicar PRGF tòpicament 4-6 vegades al dia durant 1-3 mesos. Un 82% dels pacients va mostrar una milloria important o la desaparició completa de símptomes. La inflamació es va reduir en un 89% dels casos. No va haver-hi efectes adversos durant el tractament, de fet hi va haver poques complicacions descrites a la literatura^{12,13}. Von Hofsten, en una revisió del 2016, publica alguns casos de queratitis, conjuntivitis o èczema a la parpella associats a l'ús de derivats sanguinis¹⁴.

Avila et al, en un altre estudi de 2014, van avaluar l'efecte del PRP autòleg sobre la funció lacrimal en pacients amb ull sec greu associat a síndrome de Sjögren. Aquesta és una malaltia autoimmunitària que cursa amb destrucció de les glàndules que produeixen les llàgrimes i la saliva, motiu pel qual apareix

sequedat en la boca i els ulls. Es va fer un estudi prospectiu d'una sèrie de casos. Es tractava de quatre pacients amb una disfunció greu de la funció lacrimal a qui es va administrar 1 ml de PRP a la glàndula lacrimal el dia 0 i a les 4, 8 i 12 setmanes. Tots els casos van evidenciar una millora significativa en el volum lacrimal i cap pacient va presentar cap efecte advers¹⁵.

Defectes epitelials persistents

Es defineixen així les lesions de més de 2 mm de diàmetre, que persisteixen durant més de dues setmanes i que són resistents als tractaments convencionals (llàgrimes artificials, lents de contacte, gels o pomades). Una revisió de 2015 va avaluar l'efecte del PRGF mitjançant un estudi prospectiu en 18 ulls. Els resultats mostren una recuperació completa del defecte epitelial en el 85% dels casos amb una tolerància de l'ull al PRGF del 95%¹⁰.

El plasma ric en factors de creixement ha presentat resultats beneficiosos en algunes alteracions oftalmològiques

Úlceres corneals

Es poden definir com l'erosió de la capa exterior de la superfície ocular que sovint és causada per infecció, cossos estranys, sequedat greu o condicions al·lèrgiques o inflamatòries dels ulls. El tractament inicial es basa en l'acceleració de la regeneració dels teixits i en la reducció del risc d'infeccions i reducció de la formació de teixit cicatricial que dificulta la visió.

De manera general, la utilització del PRGF en les úlceres corneals s'associa a una reducció del temps de cicatrització i epitelització de la còrnia i la conjuntiva. Una publicació de 2007 va mostrar que el 92% dels pacients amb úlceres corneals latents redueix la inflamació i el dolor ocular amb una millora significativa després del tractament amb PRGF¹⁶.

Queratitis neurotròfica

És una malaltia degenerativa causada per una lesió al nervi trigemin que innerva l'epiteli corneal i provoca ulceracions i perforacions. El fet característic d'aquesta malaltia és la pèrdua de sensibilitat de la còrnia o anestèsia corneal. Moltes malalties oculars i neurològiques poden provocar una lesió a diferents punts de la innervació corneal: del nervi trigemin, el gangli o les fibres sensitives. Les causes més freqüents d'anestèsia corneal són les infeccions herpètiques seguides de cremades químiques, ferides físiques o cirurgia corneal. Lesions intracranials com neurinomes, meningiomes i aneurismes poden determinar una compressió del nervi trigemin i produir un dany en la sensibilitat corneal. Malalties sistèmiques com la diabetis, l'esclerosi múltiple i la lepra disminueixen la funció nerviosa sensitiva o fan malbé les fibres sensitives i porten a l'anestèsia corneal.

La gestió farmacològica de les malalties oftàlmiques és una de les més complicades. En alguns casos, utilitzar antibiòtics tòpics és recomanable per evitar les infeccions però l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdals no està recomanat perquè pot inhibir el procés de curació. Diferents estudis han informat sobre la eficàcia de derivats sanguinis aplicats a l'ull per promoure la curació de la queratitis neurotròfica a causa de l'alta concentració dels factors de creixement essencials

per a la cicatrització^{17,18,19}.

Queratitis per acantamoeba

És una malaltia produïda per la infecció de la còrnia per amebes del gènere *acantamoeba*. És una causa important de morbiditat ocular, però amb un tractament agressiu iniciat ràpidament el paràsit es pot eradicar. En alguns casos, hi pot haver una inflamació greu, una afectació del nervi, necrosi i pèrdua substancial de teixit de la còrnia que requereixen tractaments més agressius com el trasplantament de membrana amniòtica o una queratoplàstia penetrant. S'han descrit casos en els quals s'ha utilitzat sèrum autòleg al 20%, preparat pels serveis de farmàcia per tractar les ulceracions provocades per *acantamoeba* amb resultats beneficiosos²⁰.

Després de provar amb lents artificials i sèrums autòlegs s'ha implantat l'ús de biopolímers que imiten les propietats estructurals i funcionals de l'heparan sulfat amb resultats prometedors. Aquests biopolímers interactuen amb els principals components de la matriu extracel·lular. Aquest fet facilita la cicatrització de la còrnia i la protecció contra la proteòlisi extensa causada per l'activitat enzimàtica caracteritzats per la inflamació, necrosi i fibrosi²¹.

Tècniques d'obtenció

Hi ha diferents modalitats per obtenir el PRGF.

- *Tècnica oberta*. A partir de sang centrifugada s'obtenen tres fraccions diferenciades de plasma. En aquesta tècnica, que és manual, s'aspiren i es rebutgen les dues primeres fraccions. Per dur-la a terme se segueix el procediment següent: després de centrifugar la sang amb una pipeta de 500 µL s'aspira la fracció superior del tub. Aquesta fracció és la que conté el plasma més pobre en plaquetes. Es torna a fer un altre pipetejat de 500 µL i s'obté un plasma amb una concentració en plaquetes similar al de la sang perifèrica. Les dues fraccions anteriors es poden rebutjar. Per obtenir el plasma ric en plaquetes i factors de creixement, que és la fracció que interessa mantenir, s'utilitza una pipeta de 100 µL per fer un pipetejat més acurat. S'obté el plasma que queda per sobre de la línia blanca,

amb un volum final que variarà en funció del procediment emprat i de cada pacient²².

La realització d'aquesta tècnica requereix la sol·licitud d'una inspecció de l'autoritat competent, que ha de verificar l'adequació de les instal·lacions i de les activitats de producció i de control de qualitat efectuades prenent com a referència el que estableixen les normes de correcta fabricació de la Unió Europea.

- *Tècnica tancada*, correspon a aquells mètodes que utilitzen un sistema comercial. S'han de seguir les instruccions descrites per a cada aparell, però el funcionament és similar per tots. S'extrau la sang del pacient, es diposita en tubs amb anticoagulant (normalment és citrat), la sang es carrega al dispositiu comercial i es centrifuga (cada sistema indica les rpm necessàries). El mateix dispositiu separa el plasma ric en factors de creixement que després s'extreu amb una xeringa²³.

En aquest cas no és necessari obtenir un certificat d'adequació de les instal·lacions i de les activitats de preparació efectuades si prenem com a referència el que estableixen les normes citades de la Unió Europea. El dispositiu comercial utilitzat ha de tenir la marca CE per a aquest ús. La inspecció de les autoritats competents es fa en els casos en què es creu oportú.

Legislació vigent

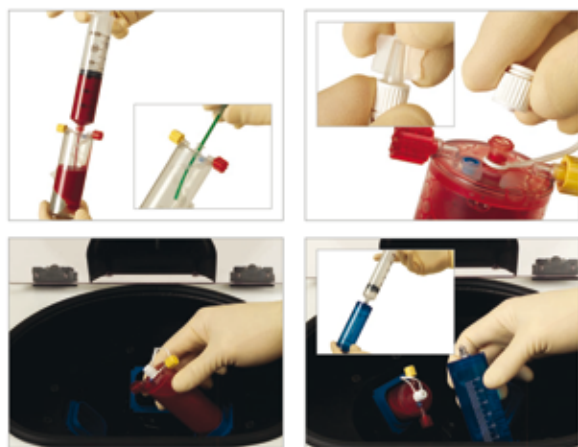
A partir d'un brot recent d'hepatitis B associat a

l'ús del PRGF²³ s'ha fet obligatori aplicar la guia de bones practiques en la preparació d'aquests productes i que el farmacèutic hospitalari formi part del procés de preparació i manipulació del PRGF. A partir d'aquests casos d'hepatitis i a causa de la poca seguretat en l'ús d'aquests productes, el 23 de maig de 2013, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va redactar un informe²⁴ amb l'objectiu d'establir el marc d'ús del PRP i PRGF a Espanya, les obligacions que han de respectar els fabricants i la informació mínima que han de rebre els pacients. L'AEMPS conclou que el plasma ric en plaquetes/plasma ric en factors de creixement és un medicament d'ús humà i, per tant, l'ús s'ha de ser sempre amb prescripció facultativa, en l'àmbit de les competències pròpies i no és susceptible de ser prescrit per cap altre professional sanitari o no sanitari. S'ha d'utilitzar en establiments i centres sanitaris convenientment autoritzats d'acord amb la normativa vigent en cada comunitat autònoma, i té prohibida qualsevol publicitat destinada al públic en general. El facultatiu prescriptor ha d'adoptar les mesures de control necessàries, la vigilància i la traçabilitat que impedeixin la transmissió de malalties infeccioses. Cal complir tots els preceptes legals descrits i fer les proves analítiques incloses al capítol V (autotransfusions) del Reial Decret 1088/2005, de 16 de setembre, que estableix els requisits tècnics i les condicions mínimes de la hemodonació i dels centres i serveis de transfusions²⁵.

Consideracions finals

A banda de l'oftalmologia, en els últims anys hi ha hagut un notable creixement en l'ús dels anomenats "factores de creixement" per a moltes patologies i situacions clíniques. Aquest fet ha sobrepassat en gran mesura la capacitat de la comunitat científica per generar evidència sobre els beneficis. Es pot concloure que es necessiten assajos controlats aleatoritzats addicionals, que investiguin si utilitzant un protocol estandarditzat per preparar i avaluar les concentracions dels diferents factors de creixement se'n podria garantir l'eficàcia i la seguretat en les múltiples indicacions per a las quals es fa servir.

Figura 1. GPS® III Sistema gravitacional de separació de plaquetes. Biomet Healthcare Professionals Biologics and Biomaterials.



BIBLIOGRAFIA

1. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 Nov-Dec;71(6 Suppl):47-54.
2. Toker E, Asfuroğlu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea*. 2010 Feb;29(2):133-40.
3. Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin*. 1992 Jul;10(3):505-12.
4. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003 Jul;83(3):835-70.
5. Klenkler B, Sheardown H, Jones L. Growth factors in the tear film: role in tissue maintenance, wound healing, and ocular pathology. *Ocul Surf*. 2007 Jul;5(3):228-39.
6. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Feb;12(3):325-34.
7. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol*. 1975 Oct;93(10):1039-43.
8. Harritshøj LH, Nielsen C, Ullum H, Hansen MB, Julian HO. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops: production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. *Acta Ophthalmol*. 2014 Dec;92(8):783-6.
9. Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark WJ, Hefflin T, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 27;8:CD009327.
10. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Llodes J, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol*. 2015 Dec;93(8)
11. Ogino Y, Ayukawa Y, Tsukiyama Y, Koyano K. The effect of platelet-rich plasma on the cellular response of rat bone marrow cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Sep;100(3):302-7.
12. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2011 Dec;30(12):1312-7.
13. Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodríguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res*. 2007;39(3):124-9. Epub 2007 Mar 19.
14. von Hofsten J, Egardt M, Zetterberg M. The use of autologous serum for the treatment of ocular surface disease at a Swedish tertiary referral center. *Int Med Case Rep J*. 2016 Mar 2;9:47-54.
15. Avila MY. Restoration of human lacrimal function following platelet-rich plasma injection. *Cornea*. 2014 Jan;33(1):18-21.
16. Alio JL, Abad M, Artola A, Rodríguez-Prats JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology*. 2007 Jul;114(7):1286-1293.e1. Epub 2007 Feb 26.
17. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2014 Mar 19;8:571-9.
18. Daniele S, Gilbard JP, Schepens CL. Treatment of persistent epithelial defects in neurotrophic keratitis with epidermal growth factor: a preliminary open study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230: 314-317.
19. Giuseppe G, Michela F, Aldo V, Piera V. Synergistic effect of regenerating agent plus cord blood serum eye drops for the treatment of resistant neurotrophic keratitis: a case report and a hypothesis for pathophysiologic mechanism. *Int Med Case Rep J*. 2015; 8: 277-281.
20. Cruz T, Sánchez S, Hoyo L, Abad P, López N. (2008, octubre) Atención farmacéutica en el tratamiento de la queratitis por acantamoeba con colirios de clorhexidina y de suero autólogo: a propósito de un caso. 53 congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Valencia, España.
21. Mateo A, Abadía B, Calvo P, Minguez E, Pablo L, Del Castillo JM. Treatment of Acanthamoeba neurotrophic corneal ulcer with topical matrix therapy. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2015 Jun 21;5:18.
22. Tsubota K, Higuchi A. Serum application for the treatment of ocular surface disorders. *Int Ophthalmol Clin*. 2000 Fall;40(4):113-22.
23. Moreno R, Gaspar-Carreño Marisa, Jiménez-Torres J, Alons-Herreros JM, Villimar A, López-Sánchez P. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. *Farm Hosp*. 2015;39(3):130-136.
24. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. INFORME/ V1/23052013. Mayo 2013. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf> [Accés: abril 2016]
25. Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE núm. 225, de 20 de septiembre de 2005.

El farmacèuticonline sempre al seu costat www.farmaceuticonline.com



... i molt més

FARMACOTERÀPIA

Radiofàrmacs: leucòcits marcats amb radionúclids

B. Soriano-Borras, Servei de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanya. Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya

A. Lima, Servei de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanya
P. Modamio, Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya

J. Castell-Conesa, Servei de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanya

E. Mariño, Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya

L'estratègia de l'exploració consisteix a aprofitar la localització dels leucòcits en el lloc on hi ha el procés inflamatori o infecció. Amb aquesta característica fisiopatològica, els leucòcits del pacient queden marcats amb un radionúclid emissor de radiació gamma i s'introdueixen de nou al pacient amb la finalitat que s'acumulin al lloc patològic i detectar-los des de l'exterior.

L'estratègia de l'exploració es basa en aprofitar la localització dels leucòcits al lloc on hi ha el procés inflamatori i/o infecció.

”

és el principal avantatge del sistema amb relació a altres tècniques diagnòstiques per la imatge¹. L'únic risc potencial dels pacients serien els efectes de la radiació ionitzant que emet el radiofàrmac però, en general, aquests estudis amb radiofàrmacs estan per sota d'una dosi efectiva de 20 mSv, que és el límit màxim anual de radioactivitat tolerat per a les persones professionalment exposades².

La implantació de la metodologia del marcatge del leucòcits la van descriure McAfee i Takur³ i l'aplicació assistencial a la medicina nuclear es va establir seguint les recomanacions de les metodologies promulgades⁴ per experts. Diversos radionúclids han estat utilitzats amb

Per aquest sistema s'obtenen de manera incruenta imatges gammagràfiques de la morfologia, la localització i l'activitat patològica del lloc en què es metabolitza el radiofàrmac administrat. Aquesta qualitat

aquesta finalitat formant part de diversos complexos químics que faciliten el marcatge dels leucòcits. El primer radionúclid usat va ser el ¹¹¹In formant complexos amb l'oxima i la tropolona⁵. L'aplicació va decaure a favor del ^{99m}Tc que presenta més sensibilitat a la detecció i una radiació menor al pacient⁶. Actualment, es comencen a utilitzar radionúclids emissors de positrons com el ¹⁸F per fer el marcatge dels leucòcits ja que aquests tipus de radionúclids permeten obtenir una més gran sensibilitat i resolució en la detecció gammagrafia⁷.

Leucòcits marcats amb ^{99m}Tc-HMPAO

De tot el ventall exposat, el marcatge dels leucòcits amb ^{99m}Tc ha estat la tècnica més utilitzada per fer el seguiment i l'avaluació dels processos inflamatoris i infecciosos segons el protocol d'estudi establert en medicina nuclear⁸.

Les característiques físicoquímiques del ^{99m}Tc, l'han fet un dels millors radionúclids per aplicar-lo com a component dels radiofàrmacs amb finalitats diagnòstiques⁹. L'emissió monofotònica de 140 KeV ha desenvolupat equips de detecció de millor sensibilitat i resolució i ha escurçat el temps de detecció. El període de semidesintegració de sis hores és més curt que els anteriors radionúclids emprats en aquesta finalitat, circumstància que ha permès incrementar l'activitat administrada amb una dosimetria menor al pacient.

A més, la facilitat d'obtenir-lo per eluci¹⁰ del generador ⁹⁹Mo, n'ha permès la disponibilitat immediata en la preparació extemporània de radiofàrmacs marcats amb aquest radionúclid, gràcies a la versatilitat del seu com-

portament químic capaç de combinar-se amb moltes altres estructures moleculars¹¹. En forma de complex amb un derivat de la oxima, l'HMPAO, l'isòmer lipofílic corresponent pot traspasar les membranes del leucòcits i quedar-hi fixat¹². Des que Peters¹³ va descriure l'aplicació del ^{99m}Tc-HMPAO que marca els leucòcits, la utilitat continua a hores d'ara.

Patologies objecte d'estudis

amb ^{99m}Tc-HMPAO-leucòcits

Si establim una classificació de les patologies segon el punts de localització en el pacient, podem diferenciar les que ho fan preferentment al budell, als vasos, als ossos o aquelles que no tenen una localització clarament establerta¹⁴. A continuació detallem les patologies estudiades més sovint amb leucòcits marcats amb ^{99m}Tc-HMPAO, objecte de l'estudi i l'estratègia diagnòstica establerta a medicina nuclear en cada cas.

Patologies inflamatòries localitzades al budell

Els processos inflamatoris del budell són inherents a la mateixa patologia del pacient sense que, a hores d'ara, no es conegui encara cap agent patogen concret. Per aquest motiu es parla, en aquest cas, de malalties inflamatòries i no de malalties infeccioses.

Les patologies de la colitis ulcerosa¹⁵ i la malaltia de Crohn¹⁶, habitualment han estat estudiades amb leucòcits marcats amb ^{99m}Tc-HMPAO. En tots dos casos, la gamma

Els radiofàrmacs emprats amb finalitats diagnòstiques presenten la particularitat de poder ser observats des de l'exterior del pacient gràcies a la detecció de la emissió dels raigs gamma procedents del radionúclid que forma part de la seva molècula.

grafia pot evidenciar una imatge patològica dels leucòcits a les dues hores postadministració de la dosi, localitzada en les àrees del còlon transvers, angle esplènic, còlon descendent fins i tot fins al recte, segon quina sigui la localització i el grau d'activitat de la patologia (figura 1).

Patologies infeccioses

localitzades als vasos sanguinis

Les patologies que afecten aquesta zona del cos i que són les estudiades més sovint provenen de processos infecciosos derivats d'intervencions quirúrgiques per implantar un bypass o pròtesis vasculars¹⁷. Generalment, tenen rellevància quan es localitzen als grans vasos a l'alçada de la pelvis del pacient.

Si l'activitat dels leucòcits marcats en la trajectòria d'un vas en el qual se sospita la localització patològica s'evidencia persistent i diferenciada de la distribució fisiològica en el cos del pacient, es considera un cas positiu d'infecció (figura 2).

Patologies infeccioses

difficilment localitzables

En aquest cas, la demanda clínica es produeix per veure si és possible detectar algun focus infecciós en el pacient ja que generalment no s'ha pogut identificar l'agent patogen que la causa¹⁸. Aquestes patolo-



Figura 1. Imatge gamma de la detecció anterior de l'abdomen en una pacient de 44 anys amb sospita de colitis ulcerosa activa, estudiat amb leucòcits marcats amb ^{99m}Tc-HMPAO.



Figura 2. Pacient de 83 anys amb infecció a la pròtesi vascular a la cama esquerra

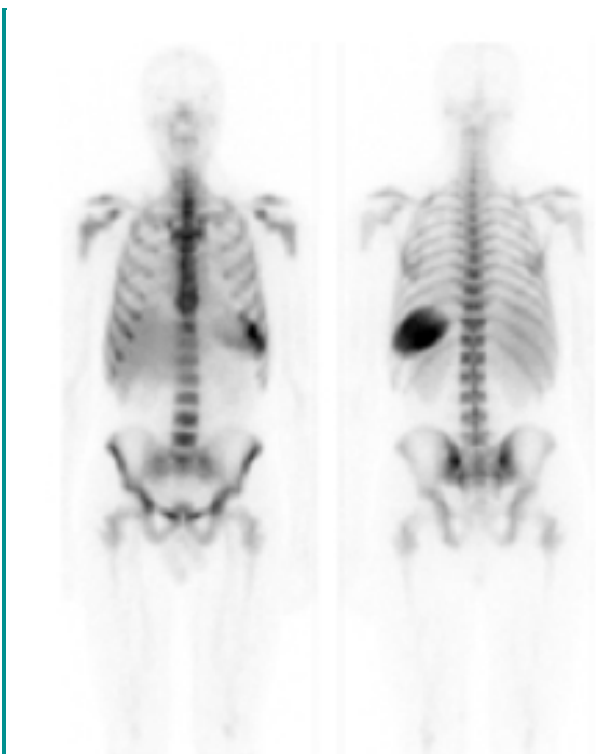


Figura 3. Imatge gammagràfica de les deteccions de cos sencer anterior i posterior dels propis leucòcits marcats amb ^{99m}Tc -HMPAO en un pacient de 30 anys amb sospita de malaltia de febre d'origen desconegut.

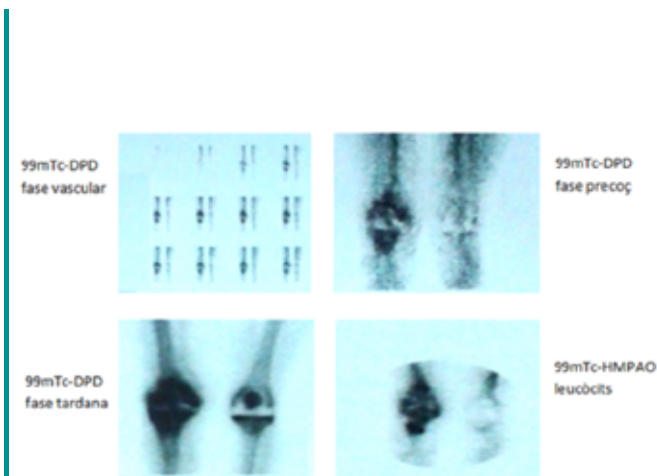


Figura 4. Imatge gammagràfica de la detecció anterior de les extremitats inferiors de pacient de 76 anys amb sospita d'infecció a la pròtesi del genoll dret, estudiat amb ^{99m}Tc -DPD i els seus propis leucòcits marcats amb ^{99m}Tc -HMPAO.

gies conformen el que es denomina la febre d'origen desconegut (FOD). És molt freqüent demanar l'estudi diagnòstic només amb la sospita de la causa però sense tenir els resultats, versus la identificació de l'agent patògen que hi ha en el procés de cultiu del fluid procedent del pacient.

En aquests cas, es practica un rastreig dels leucòcits marcats al cos sencer del pacient en cerca d'una acumulació d'activitat no esperada i diferenciada de la distribució fisiològica dels leucòcits marcats. És l'exploració amb més nombre de resultats negatius als leucòcits marcats (figura 3).

Patologies infeccioses als ossos

Representen la majoria dels casos estudiats amb ^{99m}Tc -HMPAO marcant leucòcits. En aquest cas, a Medicina Nuclear s'utilitza una estratègia diagnòstica per diferenciar els processos inflamatoris dels infecciosos entre si¹⁹. Consisteix en complementar l'estudi dels leucòcits marcats amb un estudi previ amb un radiofàrmac, generalment una sal de fosfats²⁰ marcats amb ^{99m}Tc que es metabolitza en els ossos del pacient i permet avaluar la seva localització a l'àrea de sospita patològica.

Es basa en l'obtenció d'imatges gammagràfiques en tres fases: una anomenada vascular per confirmar un més gran acumulació d'activitat deguda a la inflamació de la zona, quan acaba la fase vascular, una segona anomenada estàtica per confirmar una major retenció del radiofàrmac a la zona i, finalment, una de més tardana per confirmar l'existència del procés actiu²¹.

Si aquestes dades es correlacionen amb una més gran activitat localitzada amb l'estudi dels leucòcits marcats s'interpreta com la confirmació de l'existència d'infecció, en cas contrari, és un procés inflamatori²². L'absència d'acumulació d'activitat en les dues exploracions es considera que es deu a un procés patològic no demostrable o no existent²³.

Les patologies estudiades més sovint amb aquesta estratègia diagnòstica són per descartar processos infecciosos post intervencions quirúrgiques de resultes de fractures, implantació i recanvis de pròtesis o processos derivats de patologies inflamatòries a l'os com les artritis (figura 4).

Conclusions

Els radiofàrmacs emprats amb finalitats diagnòstiques presenten la particularitat de poder ser observats des de l'exterior del pacient gràcies al fet de detectar l'emissió dels raigs gamma procedents del radionúclid que forma part de la molècula. Aquesta detecció es pot fer de manera continuada o en diferents fases del me-

tabolisme i permet evidenciar la traçabilitat esperada en la persona sana o bé, si està alterada per la patologia, confirma la utilitat diagnòstica.

Els mateixos leucòcits del pacient marcats amb Tc99mHMPAO han estat utilitzats com una eina diagnòstica valuosa en la avaluació de les patologies inflamatòries i infeccioses dels pacients.

Ateses les complexitats metodològiques que comporta l'ús dels radiofàrmacs amb finalitats diagnòstiques

caldria mantenir una acurada metodologia per garantir els procediments aplicats al pacient i la recerca de nous radiofàrmacs per potenciar l'efectivitat d'aquestes exploracions.

Aquest article forma part de la tesi doctoral de Bernat Soriano Borrás titulada "Utilitat diagnòstica dels leucòcits marcats amb tecneci-99m en la pràctica diària hospitalària i dirigida pels Drs. Eduard Luis Mariño Hernandez i Joan Castell Conesa

BIBLIOGRAFIA

- Kieffer DM, Vanbilloen HP, Cleynhens BJ, Terwinghe CY, Mortelmans L, Bormans GM, Verbruggen AM. Biological evaluation of a technetium-99m-labeled integrated tropane-BAT and its piperidine congener as potential dopamine transporter imaging agents. *Nucl Med Biol.* 2006;33:125-33.
- Hadid L, Gardumi A, Desbrée A. Evaluation of absorbed and effective doses to patients from radiopharmaceuticals using the ICRP 110 reference computational phantoms and ICRP 103 formulation. *Radiat Prot Dosimetry.* 2013;156:141-59.
- McAfee JG, Thakur ML. Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med.* 1976;17:480-7.
- Roca M, Martín-Comín J, Becker W, Bernardo-Filho M, Gutfilen B, Moisan A, Peters M, Prats E, Rodrigues M, Sampson C, Signore A, Sinzinger H, Thakur M. A consensus protocol for white blood cells labelling with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *International Society of Radiolabeled Blood Elements (ISORBE). Eur J Nucl Med.* 199;25:797-9.
- Danpure HJ, Osman S. Optimum conditions for radiolabelling human granulocytes and mixed leukocytes with ¹¹¹In-tropolonate. *Eur J Nucl Med.* 1988;13:537-42.
- Segal AW, Arnot RN, Thakur ML, Lavender JP. Indium-111-labelled leukocytes for localisation of abscesses. *Lancet.* 1976;13:1056-8.
- Rini JN, Palestro CJ. Imaging of infection and inflammation with ¹⁸F-FDG-labeled leukocytes. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50:143-6. Review.
- Peters AM. The utility of [^{99m}Tc]HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med.* 1994;24:110-27.
- Smith, E. M. "Properties, uses, radiochemical purity and calibration of tc-99m". *Journal of nuclear medicine* 1964;5: 871-82.
- I. Zolle. Performance and quality control of the ⁹⁹Mo/⁹⁹mTc generator. In Zolle I (ed). *Technetium-99m pharmaceuticals.* Berlin :Springer, 2007, p. 77-94.
- Dewanjee MK. The chemistry of ⁹⁹mTc-labeled radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med.* 1990;20:5-27. Review.
- Neirinckx RD, Burke JF, Harrison RC, Forster AM, Andersen AR, Lassen NA. The retention mechanism of technetium-99m-HM-PAO: intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988;8:4-12.
- Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Hawker RJ, Henderson BL, Hodgson HJ, Kelly JD, Neirinckx RD, Lavender JP. Clinical experience with ⁹⁹mTc-hexamethylpropylene-amineoxime for labelling leukocytes and imaging inflammation. *Lancet.* 1986;25:946-9.
- Peters AM. The utility of [^{99m}Tc]HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med.* 1994;24:110-27.
- Verdú Ricoa J, Juste Ruiz M, Jovera R, Muñoz Acosta J, Muñoz J, Martínez Caballero A, Antón Leala A, Caballero Carpena O. La gammagrafía con leucocitos marcados con ⁹⁹mTc-HMPAO en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:457-63.
- Davison SM, Chapman S, Murphy MS. ⁹⁹mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy fails to detect Crohn's disease in the proximal gastrointestinal tract. *Arch Dis Child.* 2001;85:43-6.
- Fiorani P, Speziale F, Rizzo L, De Santis F, Massimi GJ, Taurino M, Faraglia V, Fiorani L, Baiocchi P, Santini C, et al. Detection of aortic graft infection with leukocytes labeled with technetium ⁹⁹m-hexametazime. *J Vasc Surg.* 1993;17:87-95.
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun.* 2006;27:205-11.
- Wolf G, Aigner RM, Schwarz T. Diagnosis of bone infection using ⁹⁹m Tc-HMPAO labelled leukocytes. *Nucl Med Commun.* 2001;22:1201-6.
- Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Kalfelz FA, Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate—a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med.* 1975;16:744-55.
- El-Maghraby TA, Moustafa HM, Pauwels EK. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50:167-92. Review.
- Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:326-33.
- Fuster D, Duch J, Soriano A, García S, Setoain X, Bori G, Rubí S, Rodríguez D, Doménech B, Piera C, Mensa J, Pons F. Potential use of bone marrow scintigraphy in suspected prosthetic hip infection evaluated with ⁹⁹mTc-HMPAO-leukocytes. *Rev Esp Med Nucl.* 2008;27:430-5.

DOCÈNCIA

Tractament farmacològic del glaucoma d'angle obert

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

C. Ibáñez, Farmacèutica, Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament, Institut Català de la Salut

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

El glaucoma forma part d'un grup de trastorns caracteritzats per una neuropatia òptica: el nervi òptic es lesiona i es produeix una pèrdua de camp visual¹.

La part frontal de l'ull conté un líquid anomenat humor aquós. Aquest surt de l'ull per uns canals on hi ha l'iris i la còrnia. Aquesta zona s'anomena angle de la cambra anterior. Si el flux d'humor aquós es bloqueja o disminueix, s'acumula i provoca pressió sobre l'ull i el nervi òptic (figura 1).

Els pacients amb glaucoma tenen una qualitat de vida inferior, un benestar físic, emocional i social menor i utilitzen més recursos de salut¹.

El glaucoma és la segona causa de ceguesa al món



Una revisió dels estudis del 2010 estimava que el glaucoma d'angle obert, el tipus de glaucoma més freqüent, afectava uns 45

milions de persones al món. Després de les cataractes, és la segona causa de manca de visió i provoca aproximadament un 10% de les cegueses^{2,3}. La prevalença és d'un 2% en els més grans de 40 anys, però varia segons l'edat: un 1% entre els 40 i els 54 anys; un 2,7% entre els 65 i els 74 anys i per sobre del 6% en les persones > 75 anys.^{4,5,6}

En la majoria de casos hi ha un augment de la pressió intraocular (PIO), però no sempre. Inicialment es pensava que glaucoma i augment de la PIO eren sinònims i es va establir que si un pacient presentava una PIO ≥ 21 mmHg se li diagnosticava glaucoma. Posteriorment, es va veure que poden haver-hi glaucomes amb pressions inferiors a 21 mm Hg i persones amb PIO ≥ 21 mmHg sense glaucoma.⁷

Actualment, l'augment de la PIO es considera un dels principals factors de risc de patir glaucoma, però no un criteri diagnòstic atès que entre el 25 i el 50% dels pacients amb glaucoma presenten valors normals.^{4,7}

Classificació del glaucoma

Principalment es classifica en funció de si l'evolució és aguda o crònica.^{5,8}

- D'angle obert o simple (crònic) (GAO)
- D'angle estret (agut)
- Congènit

També hi ha el que s'anomena glaucoma secundari. En aquest cas hi ha una causa identificable que pot ocasionar tant glaucoma d'angle obert com d'angle estret.

L'existència de cada tipus de glaucoma varia considerablement entre els grups ètnics i racials. En el món occidental, la pèrdua de visió per GAO és més comuna en comparació a l'Àsia Oriental on és més freqüent el GAE¹.

Glaucoma d'angle obert o simple (GAO)

És el més comú, especialment als països occidentals (entre el 70% i el 95% dels casos).¹ Es relaciona amb un increment de la producció d'humor aquós o una disminució del flux de sortida.^{4,5}

Pot ser primari o secundari (associat a pseudoexfoliació, dispersió pigmentària, ús de fàrmacs [corticoides, antidepressius, antiepilèptics...] traumatismes oculars...)

L'augment de la PIO és el principal factor de risc i l'únic modificable, però n'hi ha d'altres: herència familiar, ètnia d'Àfrica subsahariana, còrnia prima, sexe masculí, edat avançada, miopia. Durant uns anys hi ha hagut controvèrsia a l'entorn de la possibilitat que la diabetis fos també un factor de risc.⁹

Hi ha hagut durant uns anys controvèrsia si la diabetis és també un factor de risc.⁹ Diferents metanàlisis d'estudis observacionals que ajustaven per edat, sexe i índex de massa corporal presentaven OR que variaven entre OR: 1,8; (IC95% de 1,4 a 2,4) i 3,11 (IC 95% de 1,12 a 8,66)¹⁰. Una metanàlisi posterior conclou que la presència de diabetis és un factor de risc de glaucoma (RR: 1,48; IC 95% de 1,29 a 1,71) i que com més anys d'evolució de diabetis més gran és el risc de desenvolupar-ne¹¹.

El fet que les persones amb diabetis presentin un risc dues vegades superior aproximadament de patir GAO que les persones sense diabetis planteja valorar la necessitat de portar a terme un cribatge del glaucoma en les persones diabètiques de llarga evolució⁹.

La clínica és lentament progressiva, irreversible i, en fases inicials, asimptomàtica. La presència de dolor, envermelliment o símptomes visuals no es produeix excepte quan la PIO és superior a 40 mmHg⁵.

Es produeix dèficit en la visió de colors; sensibilitat al contrast d'intensitats lluminoses; sensibilitat al contrast temporal i espacial, i detecció de moviment. Aquests pacients triguen més a veure l'objecte d'atenció perquè l'han de buscar en un camp reduït i necessiten més contrast de llum i de color entre l'objecte central i la resta⁴.

La severitat es basa en la pèrdua de visió que va assolint el pacient. El primers signes objectivables de glaucoma són els canvis morfològics que podem observar en el nervi òptic però això inicialment és difícil de detectar-ho. Un cop es produeix la pèrdua de visió, el dany del nervi ja és greu. Hi ha una pèrdua de visió lateral que s'anomena visió de túnel i que pot progressar fins a la ceguesa⁴. Es calcula que si els pacients no es tracten, el temps mitjà de progressió fins a presentar ceguesa és de 25 anys i en canvi, amb tractament és de 35¹⁰.

Glaucoma d'angle estret

Es produeix per una obstrucció de l'angle que provoca un bloqueig sobtat del flux d'humor aquós i com a conseqüència dóna un augment ràpid de la PIO.

Normalment es produeix en un ull en el qual el pacient nota un dolor intens, envermelliment i visió borrosa. Es poden presentar nàusees o vòmit.

És una situació d'emergència en què cal actuar ràpidament.

La primera opció terapèutica és el tractament amb làser. El procediment s'anomena iridectomia i consisteix a obrir un nou canal en l'iris mitjançant làser, que permet alleujar la pressió i evitar un nou atac. Molts cops, però, no permet controlar la PIO i es necessita també utilitzar tractament farmacològic amb antiglaucomatosos^{8,12}.

Altres tipus de tractament quirúrgic estarien indicats en situacions en què el tractament farmacològic no resulta

efectiu per controlar la PIO i hi ha deteriorament del camp visual i afectació del nervi òptic, mala adherència o efectes secundaris al tractament farmacològic o si el pacient té cataractes¹³.

Glaucoma congènit

El dóna en nadons i normalment és hereditari. Es desenvolupa abans dels 3-5 anys de vida i està associat a pa-

tologia exclusivament ocular (anirídia), o bé ocular i sistèmica (síndrome de Rieger, síndrome de Sturge-Weber, disgenèsia segmentaria anterior, etc.)⁵.

Habitualment el tractament és la cirurgia.

Diagnòstic del glaucoma d'angle obert

En tractar-se d'una malaltia progressiva i inicialment asimptomàtica fa que l'edat mitjana de diagnòstic estigui al voltant dels 70 anys¹⁴.

Cal fer l'anamnesi, valorar els antecedents personals i familiars, farmacològics i portar a terme un examen complet de l'ull. Les principals proves són: ^{5,6,9,14}

- *Fons d'ull.* És la base del diagnòstic de glaucoma. S'observa si el disc òptic està malmès. L'oftalmoscòpia (directa o indirecta) amb fotografia del disc òptic continua sent el mètode més habitual. Hi ha altres mètodes com la tomografia confocal, l'òptica de coherència i la polarimetria làser, però no són molt més precises en el diagnòstic.
- *Mesura de la PIO.* Habitualment s'utilitza en tonometria per aplanament de Goldmann i es considera el gold estàndard per determinar la PIO tot i que els valors poder estar alterats per múltiples factors (HTA, hora de la realització, exercici físic, consum de drogues (alcohol, marihuana, heroïna) o fàrmacs (betablocadors, nitroglicerina i especialment els corticoides), tabac, cafeïna i ús de collars o de corbata. Per aquesta raó pot ser necessari portar a terme diferents determinacions abans de la confirmació definitiva. Hi ha altres mètodes: la pneumotonometria, la tonometria de Schiötz, la de Perkins, la de contorn dinàmic i la de rebot.

**La clínica és
inicialment
asimptomàtica
i progressa
lentament
i de forma
irreversible** ”

- *Examen del camp visual.* La perimetria de doble freqüència té una sensibilitat i una especificitat pròximes al 90% i permet detectar defectes de visió més precoçment que altres mètodes.
- *Gonioscopia.* Valora l'estat de la cambra anterior i de l'angle iridocorneal, valors considerats imprescindibles per fer el diagnòstic del glaucoma d'angle estret.
- *Paquimetria.* Mesura el gruix de la còrnia. Ajusta el valor de la PIO i sembla que pot ajudar a estratificar el risc de cada pacient i l'elecció del tractament (ex: pacients amb còrnies més gruixudes sembla que responen millor als BB)

Cribratge poblacional

Actualment encara no hi ha prou evidència per fer un cribratge de glaucoma precoç a la població general^{9,10,15}

Com hem comentat, presenta diverses dificultats¹⁶:

- 1) el glaucoma és asimptomàtic fins a estadis avançats
- 2) tenir una PIO elevada (> 21mmHg) no significa tenir glaucoma
- 3) els mètodes d'avaluació del dany i la progressió tenen confiabilitat variable

Conseqüentment, dur a terme una estratègia de cribratge poblacional inadequada pot portar a tractar pacients innecessàriament i a un augment de la incidència d'efectes adversos al tractament farmacològic (vermellor, coïssor, irritació, sequedat ocular, augment de la pigmentació de l'iris, edema macular cetoide) i del tractament quirúrgic (hipotonia, aplanament de la cambra anterior, cataracta, infecció, sagnat...)¹⁶

Sí que hi ha acord a portar-lo a terme en els pacients de més risc.^{9,10,15}

- 1) edat avançada
- 2) antecedents familiars de glaucoma,
- 3) ascendència africana o d'ètnia llatina/hispànica
- 4) hipertensió arterial
- 5) diabetis tipus 2
- 6) miopia alta

Tractament

L'objectiu principal del tractament del GAO és evitar o disminuir el deteriorament de la visió o la progressió de la malaltia.

Tractament farmacològic

En el tractament farmacològic l'objectiu és reduir la PIO.

S'ha demostrat que retarda la progressió i en els grups d'alt risc s'ha observat que és rendible per evitar la pèrdua de visió.^{6,14}

De totes maneres els estudis dels que es disposa són generalment de baixa qualitat i en molts es mesura com a variable intermèdia la reducció de la PIO però no hi ha una avaluació directa del deteriorament visual o progressió^{7,9}. Al 2014 es va publicar el primer assaig clínic aleatoritzat front placebo on es va poder demostrar que en els pacients tractats farmacològicament amb latanoprost, després d'un seguiment de 2 anys s'assolia una diferència en la PIO de 2,9mm Hg respecte placebo. També es va observar una major preservació de l'agudesia visual en els pacients tractats farmacològicament (OR:0,44 (IC95% de 0,28 a 0,69) i que per cada mm Hg es reduiria un 19% el risc de progressió.^{7,17}

Els estudis han demostrat que el tractament farmacològic hipotensor és eficaç tant si el pacient presenta una PIO normal com elevada, millorant el pronòstic quan la PIO basal és més reduïda^{17,18}.

El tractament ha de ser individualitzat segons la severitat del glaucoma que presenta el pacient i el valor de PIO objectiu que permeti aturar la progressió del dany al nervi òptic que pot ser diferent segons el pacient. Es recomana considerar una reducció del 25% del valor de PIO inicial que presenta el pacient. Si la severitat és moderada/elevada i ja hi ha pèrdua visual reduir entre un 25-50%¹.

El tractament d'elecció inicial és el farmacològic d'administració oftàlmica. Hi ha diverses classes de medicaments que poden ser administrats per separat o associats.

Aquests fàrmacs disminueixen la PIO i poden actuar per reduir la producció de l'humor aquós (agonistes alfa-2 adrenèrgics, beta-blocadors tòpics, inhibidors de l'anhidrasa carbònica) o per augmentar el drenatge a nivell trabecular o uveoescleral (els anàlegs de les prostaglandines, agonistes alfa-2 adrenèrgics o agonistes colinèrgics).

Anteriorment els betablocadors (BB) tòpics eren els fàrmacs d'elecció però actualment, excepte que hi hagi alguna contraindicació, les diferents guies recomanen els anàlegs de les prostaglandines (aPGD) de primera elecció^{6,9}.

A la taula 1 podeu veure els principis actius dels diferents grups farmacològics indicats per tractar el glaucoma.

Betablocadors

Taula 1: Fàrmacs antiglaucomatosos

Grup farmacològic	Principi actiu	posologia
Betablocadors (BB)	Timolol	Gotes: 1/12h Gel: 1/24h
	Levobunolol	1/24h
	Carteolol	1/12h
	betaxolol	1/12h
Anàlegs de les prostaglandines (aDPG)	Latanoprost	1/24h
	Bimatoprost	
	Travoprost	
	Tafluprost	
Alfa-2 adrenèrgics	Brimonidina	1/12h
	Apraclonidina	1/8h
Agonistes colinèrgics o parasimpaticomimètics	Pilocarpina	1/6-8h
Inhibidors de l'anhidrasa carbònica (IAC)	Binzolamida	1/12h o 1/8h
	Dorzolamida	
	Acetazolamida (via oral)	250-1000mg/dia (en diverses preses)
Combinacions a dosis fixes (BB + aDPG)	Timolol/Latanoprost	1/24h
	Timolol/Bimatoprost	
	Timolol/Travoprost	
	Timolol/Tafluprost	
Combinacions a dosis fixes (BB + IAC)	Timolol/ Binzolamida	1/12h
	Timolol/ Dorzolamida	1/12h
Combinacions a dosis fixes (BB + Alfa-2 adrenèrgics)	Timolol/ Brimonidina	1/12h
Combinacions a dosis fixes (IAC + Alfa-2 adrenèrgics)	Binzolamida / Brimonidina	1/12h

Disminueixen la PIO i redueixen la producció d'humor aquós. El timolol és fàrmac de referència.

Els betablocadors no selectius (timolol, carteolol, levobunolol) presenten una eficàcia similar pel que fa a la reducció de la PIO, 20-25%. Produeixen relativament pocs efectes adversos (redueixen la secreció lacrimal), però alguns d'importants a nivell central (redueixen la tensió arterial i la freqüència i la contractilitat cardíaca, i augmenten la resistència de les vies aèries). Estan contraindicats en pacients amb asma, malaltia pulmonar obstructiva crònica i insuficiència cardíaca pel risc d'absorció sistèmica⁴.

Interaccionen amb antagonistes del calci, agents beta blocadors, antiarítmics, glucòsids digitàlics, guanetidina i parasimpaticomimètics incrementant l'efecte hipotensor podent arribar a ocasionar bradicàrdia. També amb els inhibidors de la CYP2D6 (ex: quinidina, fluoxetina, paroxetina)

reduint la freqüència cardíaca o produint depressió. Poden augmentar l'efecte hipoglucemiant i enmascarar els signes d'hipoglucèmia si s'administren amb insulina o hipogluce-miants orals. La cimetidina, hidralazina i l'alcohol poden aug-mentar el nivell plasmàtic de timolol i en cas d'anestèsia cal informar sempre que s'està prenent beta-blocadors ja que augmenta el risc d'hipotensió.

Els abandonaments a causa dels efectes adversos dels BB són similars als del placebo, si bé menys amb betaxolol que amb timolol. El betaxolol és beta-1-selectiu, amb menys efectes respiratoris adversos, si bé és menys eficaç⁴.

L'administració és dos cops al dia, encara que timolol pre-senta també una formulació en gel que ha demostrat una eficàcia equivalent al latanoprost que s'administra un cop al dia, a la nit¹⁹.

Anàlegs de les prostaglandines

Els anàlegs de les prostaglandines (latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost) milloren el drenatge uveoescle-ral de l'humor aquós.

La majoria d'estudis han demostrat una efectivitat su-perior del latanoprost comparat al timolol^{20,21}. D'altra banda, els efectes indesitjables solen ser més freqüents però ge-neralment locals (hiperèmia conjuntival, pigmentació de l'iris, hipertricosi, coïssor, cefalea, astènia, hipertensió arterial, al-teració de la funció hepàtica)²¹.

L'eficàcia dels tres anàlegs de les prostaglandines és si-milar (reducció de la PIO d'un 30-35%) però el latanoprost és el que presenta un millor perfil d'efectes adversos, especial-ment comparat amb travoprost^{22,23}. El tafluprost està lliure del conservant clorur de benzalconi i podria ser una alterna-tiva en pacients amb al·lèrgia, sensibilitat als conservants o ulls secs i sensibles.²⁴

El clorur de benzalconi és el conservant utilitzat en molts d'aquests fàrmacs i alguns estudis el relacionen amb part dels efectes secundaris. Pot causar irritació ocular i pot ser absorbit per les lents de contacte i decolorar-les, pot provo-car queratopatia puntejada i/o queratopatia ulcerativa tòxica; per tant, és necessari controlar els pacients que reben trac-tament freqüent o perllongat amb aquests medicaments i que pateixen d'ull sec o tinguin la còrnia compromesa.²⁵

Inhibidors de l'anhidrasa carbònica (IAC)

Hi ha dos principis actius (dorzolamida i brinzolamida).

Redueixen la formació d'humor aquós. Actualment estan més indicats com a teràpia coadjuvant que com a monoteràpia ja que són menys efectius i presenten més efectes adversos. L'efecte hipotensor varia entre el 15 i el 20% i és lleugerament inferior a l'obtingut amb timolol²⁶. Els principals efectes adversos són coïssor, cremor, sensació de cos estrany, hiperèmia i visió borrosa. També presenten alteració del gust i cefalea. Estan contraindicats en insuficiència renal greu, embaràs i lactància i en cas d'al·lèrgia a les sulfamides⁴.

L'acetazolamida és un IAC que s'administra per via oral. Només es recomana quan la teràpia tòpica no és efectiva o factible a causa dels importants efectes adversos. No es recomana emprar-lo en cas d'afecció hepàtica o renal, insuficiència suprarenal, acidosi hiperclorèmica i qualsevol hiponatrèmia o hipopotassèmia²⁷.

Alfa-2 adrenèrgics o simpaticomimètics

Actuen per disminució de producció o per augment de drenatge de l'humor aquós.

Hi ha brimonidina que té activitat alfa i beta agonista i apraclonidina que actua com a alfa agonista.

Disminueixen la PIO de manera similar als betabloccadors⁽²⁶⁾ però menys que els anàlegs de les prostaglandines⁽²⁸⁾. Tenen importants efectes secundaris locals (irritació, fotofòbia, conjuntivitis fol·licular, sequedat, visió borrosa) i generals (sequedat de boca, taquicàrdia, arítmia, hipotensió arterial). La brimonidina és la que té menys efectes adversos.^{4, 27}

Quan s'associen a altres grups farmacològics semblen ser més eficaços que els IAC en la reducció de la PIO amb una diferència mitja de 0.47 mmHg (IC95% 0.12 to 0.83)²⁹.

Taula 2: Recomanacions pràctiques en l'ús de col·liris

Apliqueu una sola gota a cada ull afectat. Més gotes no milloren l'eficàcia i poden augmentar els efectes adversos

Després d'administrar el col·liri bloquegeu el conducte lacrimal tancant els ulls i pressionant suauement l'àrea situada entre el nas i per sota de l'angle intern de l'ull durant un minut. Posteriorment cal mocar-se.

Quan s'hagi administrat més d'un tipus de gotes cal que deixeu passar 5 minuts entre la primera aplicació i la segona. Així s'evita l'efecte rentada del primer.

SI un dels col·liris provoca coïssor, s'ha d'administrar en últim lloc. Els col·liris caduquen als 28 dies després d'haver-se obert

Alguns col·liris contenen clorur de benzalconi com a conservant i pot causar irritació ocular i ser absorbit per les lents de contacte i decolorar-les. Per la qual cosa es recomana retirar-les abans de la seva aplicació i esperar almenys 15 minuts abans de tornar a col·locar-les.

Agonistes colinèrgics o parasimpaticomimètics

La pilocarpina tòpica (0,5-4 %) actua directament sobre el múscul ciliar i facilita la sortida de l'humor aquós. Té efectes adversos importants locals (miosi, pseudomiopia, espasme del múscul ciliar⁴).

Combinacions de fàrmacs tòpics

La combinació de fàrmacs està indicada quan no el tractament no és efectiu amb monoteràpia. L'elecció d'associar als aPGD un fàrmac d'un o altre grup terapèutic dependrà principalment dels efectes adversos de cada grup i les característiques del pacient.³⁰

Hi ha comercialitzades diferents associacions a dosis fixes (taula1). Fins fa uns anys només hi havia combinacions en base a BB, circumstància que en limitava l'ús en alguns pacients. Actualment també hi ha una combinació IAC + Alfa-2 adrenèrgics.

Una revisió d'estudis de combinacions de fàrmacs va veure que combinacions sense dosis fixes de Alfa-2 adrenèrgics + aPGD i IAC + aPGD són igual d'efectives que BB+aPGD³⁰. Per altra banda, es va veure que l'associació BB - aPGD a dosis fixes, presentava una reducció de la PIO superior i amb menys efectes secundaris que els aPDG en monoteràpia. Les combinacions fixes BB - aPGD són presentacions però menys eficaços que la dels principis actius associats per separat però presenten menys efectes adversos.^{30,31}

Un metanàlisi recent sobre 991 pacients sobre els combinacions fixes BB - aPGD va concloure que latanoprost-timolol i travoprost-timolol no presentaven diferència en eficàcia en canvi Bimatoprost-timolol era superior als anteriors en la reducció de la PIO però presentava més hiperèmia que latanoprost-timolol. Comenta però que calen més estudi ja que n'hi pocs³².

Les combinacions fixes, doncs, sembla que amb una eficàcia similar permeten simplificar les pautes i reduir l'administració de conservants en la superfície ocular, evitar el rentat entre l'aplicació dels dos productes per separat i reduir la hiperèmia conjuntival secundària en el tractament tòpic^{27,33}. Calen més estudis que demostrin que aquestes característiques permeten una millor adherència al tractament³⁰.

Agents neuroprotectors

El glaucoma és una neuropatia degenerativa del nervi òptic que es caracteritza per una pèrdua de cèl·lules de la retina

i defectes visuals. S'ha vist que hi ha pacients amb glaucoma que tot i aconseguir una reducció de la PIO, la mort de les cèl·lules de la retina continua. Per aquest motiu, s'està investigant el camp de la neuroprotecció per trobar un tractament que independentment de la reducció de la PIO, eviti la mort de les cèl·lules de la retina.³⁴

Estudis preclínics indiquen que possiblement antagonistes de glutamat, ginkgo biloba, factors neurotròfics, antioxidants, antagonistes del canal del calci, brimonidina, fàrmacs pel glaucoma que tenen un efecte regulador sanguini, inhibidors de l'òxid nítric sintasa (NOS), són fàrmacs amb possible activitat neuroprotectora. Només hi ha algun estudi clínic amb brimonidina o memantina i els resultats no són concloents³⁴.

Una revisió Cochrane dels 2012 d'agents neuroprotectors en glaucoma només va poder incloure un estudi de 199 pacients l'objectiu principal del qual era la progressió en el camp visual després de quatre anys amb brimonidina o timolol. Va haver-hi una pèrdua de pacients molt important en el seguiment i l'estudi arriba a la conclusió que aquests fàrmacs no han demostrat efectivitat en la prevenció de la mort de les cèl·lules de la retina és a dir, per preservar la visió en pacients amb glaucoma d'angle obert.³⁵

Tractament quirúrgic

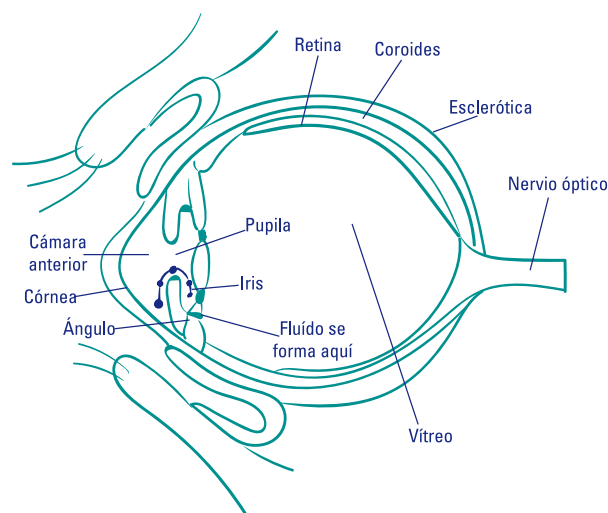
No hi evidències que mostrin una superioritat de la cirurgia precoç front el tractament farmacològic ja que redueix més la PIO (diferència mitja de 2,2 mmHg (IC 95% de 1,63 a 2,77) però s'associa a major disconfort a l'ull i no hi ha diferències significatives en la progressió del camp visual als 5 anys. En 3 estudis en pacients amb glaucoma més sever sembla que el tractament farmacològic s'associa a una major progressió de la pèrdua de visió i a una reducció d'entre 3-8 mmHg menor de la PIO que la cirurgia. Calen més estudis especialment en pacients amb glaucoma sever i grups de risc³⁶.

La tècnica habitualment utilitzada és la trabeculectomia que ha demostrat un descens superior de la PIO que la trabeculoplastia per làser, si bé amb major nombre de complicacions fins i tot cataractes.³⁷

Molts dels pacients d'edat avançada que tenen glaucoma també presenten cataractes. Es va revisar l'efectivitat i la seguretat de combinar la cirurgia de cataractes i glaucoma

comparada amb només la de cataractes. La cirurgia de glaucoma pot accelerar la progressió de les cataractes i en canvi la cirurgia de cataractes pot reduir la PIO, circumstància el que permetria millorar el control d'aquesta en els pacients amb coexistència de cataractes i glaucoma. Es va veure que hi havia poca evidència que de la cirurgia combinada resultes un millor control de la PIO a l'any de la intervenció en comparació amb la cirurgia de cataractes sola i que faltaven estudis amb informació sobre la qualitat de vida del pacient i el re-

Figura 1.



Font: guia fisterra (<http://www.fisterra.com/guias-clinicas/glaucoma/>)

sultat de mesures clíniques com l'evolució del camp visual³⁸.

Recomanacions de tractament

Es recomana iniciar amb tractament farmacològic en monoteràpia, especialment en glaucoma lleu/moderat amb l'objectiu d'assolir una PIO objectiu en base a les característiques del pacient i la PIO basal. Si el fàrmac no es tolera s'aconsella canviar de grup terapèutic. Si es tolera adequadament però no s'assoleix la PIO objectiu es recomana teràpia combinada amb un segon fàrmac de diferent grup terapèutic sempre comprovant prèviament que hi ha una bona adherència al tractament. Si la patologia avança i el tractament combinat no es efectiu es pot valorar làser o cirurgia^{4,9}.

Informació pels pacients

A la taula 2 es recullen les recomanacions pràctiques habituals en l'ús de qualsevol col·liri.

BIBLIOGRAFIA

1. Guías del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el Glaucoma. 2016. Consejo Internacional de Oftalmología (ICO)
2. World Health Organization. Causes of blindness worldwide, 2002. Disponible a: <http://www.who.int/blindness/causes/en/> (consultat 9 de setembre de 2016)
3. Quigley HA; Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262-267
4. Vila Duart F. Tractament farmacològic del glaucoma primari d'angle obert. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 2008;20:13-7
5. Castiñeira Pérez, C ; Costa Ribas, C ; Rodríguez Gil, E; Glaucoma. 2013 Fistera. <http://www.fistera.com/guias-clinicas/glaucoma/> (consultat 15 de setembre de 2016)
6. National Collaborating Centre for Acute Care (UK). Glaucoma: Diagnosis and Management of Chronic Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. NICE Clinical Guidelines, No. 85. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK); 2009.
7. Heijl, A; Glaucoma treatment: by the highest level of evidence. *Lancet* 2015;385:1264-1266
8. Canadian Ophthalmological Society Glaucoma Clinical Practice Guideline Expert Committee; Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. *Can J Ophthalmol*. 2009;44 Suppl 1:S7-93.
9. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la detección y el manejo del glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre la detección y el manejo del glaucoma de ángulo abierto. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCib); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AQuAS"
10. Burr JM et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Oct;11(41):iii-iv, ix-x, 1-190.
11. Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. Diabetes, Fasting Glucose, and the Risk of Glaucoma: A Meta-analysis. *Ophthalmology* 2015;122:72-8.
12. Muñoz-Negrete F.J, et al. Guía terapéutica del glaucoma crónico por cierre angular primario. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015 Mar;90(3):119-38
13. Chew P, Sng C, Aquino MC, See J. Surgical treatment of angle-closure glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;50:137-45.
14. Heijl A, Alm A, Bengtsson B, Bergström A, Calissendorff B, Lindblom B, Lindén C; Swedish Ophthalmological Society. The Glaucoma Guidelines of the Swedish Ophthalmological Society. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 2012 Dec;(251):1-40.
15. Moyer V and U.S. Preventive Services Task Force; Screening for Glaucoma: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2013 Oct;159(7):484-489. PMID: 23836133.
16. Palis A. Recomendaciones para el rastreo del glaucoma primario de ángulo abierto. *Evid Act Pract Ambul*. Ene-Mar 2014;17(1):34-36.
17. Garway-Heath D.F, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Apr 4;385(9975):1295-304.
18. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79.
19. Harasimowycz P, Hutnik CM, Nicoleta M, Stewart WC. Latanoprost versus timolol gel-forming solution once daily in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 75-81.
20. Hedman K, Alm A, Gross RL. Pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month studies comparing intraocular pressure-reducing effects of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma* 2003; 12: 463-465.
21. Zhang WY, Li Wan PO A, Dua HS, Azuara-Blanco A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 75-81.
22. Li N, Chen X, Zhou Y, Wei M, Yao X. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 755-764.
23. Parrish RK, Palmberg P, Sheu W. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12 week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 688-703.
24. Swymer C, Neville MW. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother*. 2012 Nov;46(11):1506-10.
25. Comitè d'avaluació de Nous medicaments (CANM). Dictamen Bimatoprost/Timolol. Núm 1. Gener 2008. Institut Català de la Salut. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments.htm> (consultat 9 de setembre de 2016)
26. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, prins MH intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112:1177-85
27. Coll Benejam JM, Bosch Valero J. Tractament farmacològic del glaucoma crònic d'angle obert. *El Comprimito*. Núm 17, 2009.
28. Fung AT, Reid SE, Jones MP, Healy PR, McCluskey PJ, Craig JC Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with brominidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma *British Journal of Ophthalmology* 2007;91:62-68.
29. Cheng JW, Cheng SW, Yu DY, Wei RL, Lu GC. Meta-analysis of α -adrenergic agonists versus carbonic anhydrase inhibitors as adjunctive therapy. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(4):543-50.
30. Aptel F1, Chiquet C, Romanet JP. Intraocular pressure-lowering combination therapies with prostaglandin analogues. *Drugs*. 2012 Jul 9;72(10):1355-71.
31. Diestelhorst M, Larson LI, for the European-Canadian Latanoprost: Fixed Combination Study Group, A-12 week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology* 2006; 113: 70-76.
32. Lou H1, Wang H, Zong Y, Cheng JW, Wei RL. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015 Jun;31(6):1139-47.
33. Holló G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Aug;15(12):1737-47
34. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016 Apr-Jun;11(2):209-20.
35. Sena DF1, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD006539.
36. Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD004399.
37. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, Jampel HD, Hawkins BS, Vollenweider D, Chelladurai Y, Ward D, Suarez-Cuervo C, Robinson KA. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013 Feb 19;158(4):271-9.
38. Zhang ML, Hirunyachote P, Jampel H. Combined surgery versus cataract surgery alone for eyes with cataract and glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 14;(7):CD008671

Publica el teu treball a CIRCULAR

FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi



NORMES DE PUBLICACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment. Cal fer constar si el treball ha estat exposat parcialment o totalment en un congrés, un simposi o una reunió científica. El consell de redacció decidirà la inserció o no. Cal que consti el nom i la data de celebració de l'acte. Els treballs publicats a la Circular Farmacèutica no es podran publicar posteriorment a altres circulars, revistes o obres de qualsevol tipus sense la prèvia autorització per escrit de COFB
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Vies de presentació:
 - correu electrònic a mgomez@cofb.net
- El text ha d'estar a doble espai, per una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer constar les dades següents:

Pàgina primera

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cada un dels autors amb els crèdits acadèmics o professionals que vulguin que surtin publicats. Dades de contacte com telèfon, e-mail per localitzar-lo, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui passar les galerades per fer-ne la revisió.

Pàgines de text

- Es presentarà amb la numeració correlativa de les pàgines.
- Taules, figures, imatges i fotografies: 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 imatges i fotografies per una millor comprensió de l'article. En cas d'utilització de taules, figures, imatges i/o fotografies alienes, l'autor de la publicació ha de respectar els drets de propietat intel·lectual dels autors d'aquestes, exonerant de forma expressa al Col·legi de Farmacèutics de la Província de Barcelona de qualsevol reclamació o responsabilitat que pugui derivar-se'n al respecte."

Bibliografia

- La bibliografia ha d'anar situada al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre que se cita en el treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), és a dir:
- **Article estàndard**
Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista abreujat. Any. Volum (número): pàgina inicial - pàgina final. Exemple: 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 de llibre**
Autor/s. A: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final del capítol. Exemple: Mehta SJ. Dolor abdominal. A Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
- **Article d'Internet**
Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista a Internet] any [data de consulta]; volum (número): [extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [consultable a Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible a: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html>
- **Part d'una pàgina o web**
Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: 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 a: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

El termini de presentació acaba l'últim dia del primer mes de cada trimestre.

- Els treballs tramesos als autors per revisar les galerades han de ser retornats en el termini d'una setmana.
- El consell de redacció es reserva el dret de no acceptar els treballs que no consideri adequats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.

CIRCULAR



CASOS CLÍNICS

El Trasplantament Haploidèntic

A. Molina, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

P. Riera, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Cas clínic

El trasplantament al·logènic de progenitors hemopoètics (THP) és el tractament d'elecció en diverses malalties hematològiques greus. El benefici terapèutic derivat del TPH en neoplàsies hematològiques està condicionat tant per l'eficàcia del règim de acondicionament amb quimioteràpia o radioteràpia com per l'implant dels progenitors i la "reacció de l'empelt contra el tumor" mitjançada per les cèl·lules immunocompetents del donant presents a l'inòcul trasplantat.

Les primeres opcions que s'acostumen a plantejar com a font de cèl·lules progenitores són els donants emparentats, els donants no emparentats HLA idèntics o les unitats de cordó umbilical. No obstant això, no sempre hi ha aquestes opcions o el temps necessari per trobar-les. En aquests casos es pot plantejar fer un trasplantament haploidèntic. A causa del mecanisme d'herència genètica del sistema HLA, cada pacient té en els seus pares almenys un possible donant haploidèntic (HLA-idèntic en el 50%), circumstància que facilita enormement la localització d'un donant compatible per a aquest tipus de TPH.

El protocol de TPH del nostre centre inclou un acondicionament amb tiotepa, fludarabina i busulfan (les dosis varien segons si és un acondicionament mieloablatiu o d'intensitat reduïda). La profilaxi de la malaltia de

l'empelt contra l'hoste (MECH) es fa amb ciclofosfamida 50 mg/kg/dia (dies +3 i +4 de la infusió), amb l'objectiu de generar una depleció selectiva dels limfòcits T de l'inòcul, i es continua posteriorment amb tacrolimús intravenós en infusió contínua de 24 hores a partir del dia +5 (Imatge 1: esquema de tractament quimioteràpic en TPH haploidèntic mieloablatiu).

Exposició del cas

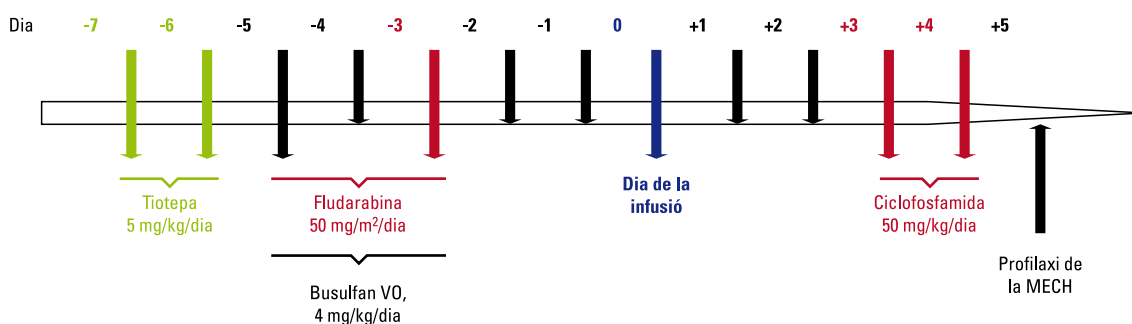
Dona de 38 anys, procedent del Perú, sense antecedents mèdics d'interès. El gener del 2014 va ser diagnosticada d'una leucèmia mieloide aguda sense alteracions citogenètiques (cariotip 46, XX).

A continuació exposem els tractaments rebuts per la pacient i la resposta que va presentar:

- *Primera línia:* daunorubicina + citarabina (araC). Refractària al tractament.
- *Segona línia:* HAM (araC dosis altes + mitoxantrona). Refractària al tractament.
- *Tercera línia:* HAE (araC dosis altes + etopòsid dosis altes). Refractària al tractament.
- *Quarta línia:* MEC (araC dosis altes + etopòsid dosis altes + mitoxantrona). Resposta completa amb presència d'un 5% de blasts a la medul·la òssia i malaltia mínima residual <0,1%.

En aquell moment, la pacient es va considerar candidata a trasplantament haploidèntic de la seva mare. En

Imatge 1. Esquema de tractament quimioteràpic en TPH haploidèntic mieloablatiu



tractar-se d'una pacient d'edat ≤ 55 anys, es va seguir el règim de acondicionament mieloablatiu amb dosis altes de tiotepa, fludarabina i busulfan.

A continuació expliquem els diferents problemes farmacoterapèutics que va presentar la pacient, i com van ser gestionats, seguint el mètode SOAP.

Acondicionament del trasplantament: validació i seguiment de la quimioteràpia i monitoratge farmacocinètic de busulfan

Subjectiu. No aplica. La pacient ingressa per al trasplantament amb bon estat general.

Objectiu. Pacient en resposta completa després de la quarta línia d'inducció. Analítica sense alteracions significatives.

Anàlisi. Tal com hem comentat anteriorment, el acondicionament mieloablatiu es fa amb tres fàrmacs: tiotepa, fludarabina i busulfan. La taula detalla les dosis dels fàrmacs i els aspectes a tenir en compte durant el condicionament.

Acondicionament mieloablatiu			
Fàrmac	Dosi	Dies	Precaucions
Tiotepa	5 mg/kg/ dia IV Perfusió de 4 hores	Dies -7 i -6	Per evitar la toxicitat cutània que pot provocar l'eliminació de metabòlits per la suor, la pacient ha de dutxar-se dos cops al dia i fer rentats amb draps humits cada quatre hores.
Fludarabina	50 mg/m ² / dia IV Perfusió de 60 minuts	Dies -5, -4 i -3	Precaució si es canvia la via d'administració d'intravenosa a oral. Biodisponibilitat: 50-75%.
Busulfan	1 mg/kg/6 hores Via oral	Dies -5, -4 i -3	Cal fer profilaxi de la toxicitat neurològica amb fenitoïna. No administrar paracetamol durant el tractament i fins a 48 hores després d'aquest per evitar interaccions a nivell hepàtic.

En el nostre centre fem monitoratge farmacocinètic del busulfan per garantir que l'exposició al fàrmac és la correcta per al trasplantament i per reduir el risc de toxicitat, com per exemple, la malaltia venooclusiva hepàtica. Per fer l'estudi farmacocinètic extraïem cinc mostres de sang després de la primera dosi, determinem les concentracions plasmàtiques de busulfan i estudiem l'AUC o la concentració en estat estacionari (Css) mitjançant un programa de farmacocinètica no lineal. La pauta inicial de busulfan es calcula en funció del pes ideal (1 mg/kg/6h per via oral, 12 dosis). En la nostra pacient, que pesa 58 kg, la pauta inicial va ser de 58 mg/6h.

En ser un acondicionament mieloablatiu, la Css objectiva era de 900 ng/ml, buscant un AUC total (acumulat) de 65.000 ng/mL·h (5.416 ng/mL·h per cada dosi). Amb l'estudi farmacocinètic fet després de la primera dosi, vam calcular una Css de 979 ng/mL i un AUC/dosi de 5876 ng/mL·h. Per ajustar l'exposició a la marcada com a objectiu, a partir d'aquests resultats es va recomanar una reducció de dosi a 50 mg/6h (reducció total del 10,3%).

Pla

- Validació i seguiment de la pauta de condicionament.
- Ajust de la dosi de busulfan a partir de l'estudi de la farmacocinètica.
- Revisió de la funció hepàtica i renal, i també de les interaccions medicamentoses.

Profilaxi de MECH: validació de la pauta d'immunosupressors i monitoratge farmacocinètic de tacrolimús

Subjectiu. No és pertinent.

Objectiu. Control dels signes i els símptomes de la MECH aguda i crònica.

Anàlisi. La MECH és una complicació que pot aparèixer en els TPH i és un dels principals condicionants de morbiditat i mortalitat post-TPH. Es produeix per l'atac de les cèl·lules T del donant als teixits del receptor. Els principals òrgans afectats són la pell, el fetge i el tracte gastrointestinal. La probabilitat d'aparició de la MECH augmenta en augmentar el grau d'incompatibilitat HLA entre donant i receptor. Tots els esquemes d'al·lotrasplantament inclouen fàrmacs immunosupressors per a la profilaxi de la MECH.

En el nostre centre, en el protocol del trasplantament haploidentíctic aquesta profilaxi es fa amb ciclofosfamida i tacrolimús. La ciclofosfamida s'administra els dies +3 i +4 (dosi de 50 mg/kg/dia) per evitar l'al·loreactivitat dels limfòcits T activats del donant. Per prevenir la cistitis hemorràgica, una de les possibles complicacions de l'administració de ciclofosfamida, s'associa mesna durant els dies de tractament i es garanteix una correcta hidratació de la pacient.

El tacrolimús comença el dia +5 amb una pauta inicial de 0,02 mg/kg/dia en infusió contínua intravenosa de 24 hores que posteriorment es passa a via oral, segons l'evolució i la tolerància a aquesta via. Al nostre centre es va iniciar amb una pauta d'1,2 mg/dia IV. Vam monitorar les

concentracions plasmàtiques de forma bisetmanal seguint el protocol intern del centre. Totes les determinacions es van mantenir dins del rang terapèutic (5 – 15 ng/mL), raó per la qual no va caldre modificar la pauta inicial. A causa de la intensa mucositis que va presentar la pacient, no va ser possible fer el pas a via oral durant el seguiment del cas. La biodisponibilitat del tacrolimús és molt variable i oscil·la entre el 9 i el 43%. Per regla general, en passar de via intravenosa a via oral es multiplica per quatre la dosi diària total. En tot moment cal vigilar les possibles interaccions amb altres fàrmacs que podrien afectar les concentracions plasmàtiques de l'immunosupressor. D'altra banda, s'ha de vigilar l'anàlisi (per les alteracions electrolítiques, de funció renal o de glucèmia) i la possible toxicitat neurològica.

Pla

- Validació i seguiment del tractament immunosupressor.
- Control de la funció renal (valors d'urea i creatinina), la tensió arterial i les glucèmies de la pacient per detectar possibles efectes adversos del fàrmac.
- Monitoratge farmacocinètic de les concentracions plasmàtiques de tacrolimús. Les concentracions vall objectiu en estat estacionari han d'estar entre 5 i 15 ng/mL.
- Revisió de la medicació concomitant per evitar interaccions farmacològiques amb el tacrolimús (substrat i inhibidor del CYP3A4 i de la glicoproteïna P).

3) Febre neutropènica: optimització del tractament antibiòtic mitjançant el monitoratge farmacocinètic de la vancomicina

Subjectiu: Calfreds, malestar general.

Objectiu: Febre de 38,5°, en un context de neutropènia (< de 500 neutròfils/mm³).

Anàlisi: El monitoratge farmacocinètic dels antibiòtics glucopèptids està justificat pel fet que presenten un marge terapèutic estret i també per la seva nefrotoxicitat i ototoxicitat. La determinació de concentracions plasmàtiques de l'antibiòtic i l'anàlisi mitjançant mètodes bayesians que incorporen informació poblacional (com és el cas del software PKS-Abbott) permet fer estimacions dels paràmetres farmacocinètics (volum de distribució i aclariment). A partir d'aquestes estimacions es pot individualitzar la pauta més segura i eficaç de cada pacient tenint en compte a més l'objectiu concret en cada cas segons la localització de la

infecció, el microorganisme aïllat i la situació clínica.

En un pacient amb neutropènia febril és imprescindible iniciar el més aviat possible l'administració d'antibiòtics d'amplic espectre. En el nostre centre, el tractament inicial empíric de la febre neutropènica, sense focalitat ni sèpsia, es fa amb cefepima 2 g/8h, imipenem 500 mg/6h o meropenem 500-1000 mg/8h. En el cas que ens ocupa es va prescriure meropenem 1 g/8h. El protocol preveu iniciar amikacina 750-1000 mg/24h davant de la presència de bacils gramnegatius en un hemocultiu i vancomicina 750-1000 mg/12h davant de la presència de cocs grampositius en dos hemocultius. Això últim és el que van trobar a la pacient, raó per la qual es va iniciar vancomicina amb una pauta inicial d'1 g/12h (17 mg/kg/12h). La funció renal era correcta (creatinina= 43 µmol/L, 0,48 mg/dL). Després de tres dosis es va determinar la concentració plasmàtica predosi, el resultat va ser de 8,5 mg/L (concentració vall objectiu en aquest cas: 10-15 mg/L). El volum de distribució estimat fou de 0,21 L/kg i la semivida d'eliminació de 7,9 h. Davant d'aquestes dades es va decidir canviar la pauta de vancomicina a 750 mg/8h, règim amb el qual s'estimava una concentració vall de 13,4 mg/L. Al cap de dos dies, se li va fer un control i el valor obtingut va ser de 12,3 mg/L. Veient aquest resultat, es va decidir mantenir la mateixa pauta i, com que la funció renal es mantenia estable, no va ser necessari fer més controls de concentracions plasmàtiques fins que el tractament va acabar.

Pla

- Control de la funció renal de la pacient (valors d'urea i creatinina) i monitoratge farmacocinètic de les concentracions plasmàtiques de vancomicina. Les concentracions vall objectiu en estat estacionari per al tractament d'una neutropènia febril (infecció bacterièmica en pacient no sèptic) han d'estar entre 10 i 15 mg/L.
- Seguiment dels valors analítics de leucòcits i de la PCR, dels resultats dels cultius microbiològics, de la presència-absència de febre i de l'evolució clínica de la pacient, per valorar l'evolució del quadre infecció i l'eficàcia del tractament antibiòtic establert.

4) Mucositis: prescripció de nutrició parenteral total

Subjectiu: Dolor i sequedat a la boca, dificultat de deglució.

Objectiu: Mucositis grau IV.

Anàlisi: La mucositis és una reacció inflamatòria que afecta tot el tracte gastrointestinal i especialment la cavitat oral. És una complicació molt freqüent en el post trasplantament que provoca l'aparició d'úlceres i llagues amb el consegüent augment del risc d'infecció i un dolor intens que dificulta la ingesta oral.

Les guies de pràctica clínica de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recomanen l'inici de nutrició parenteral total (NPT) en pacients hematològics si presenten mucositis graus III-IV o MECH intestinal. El grau de la mucositis es valora a partir del dolor i l'afectació de la ingesta oral. En el nostre cas es va iniciar NPT amb la següent composició: 15 g de nitrogen, 250 g de glucosa, 50 g de lípids, 70 mEq de potassi, 14 mmols de fosfat, 9,6 mEq de calci i 9 mmols de magnesi (volum total: 1550 mL en infusió de 24h, 1500 kcal no proteiques).

Els aspectes més importants en el seguiment dels pacients hematològics amb NPT són:

- **Fluïdoteràpia:** balanç de líquids. Per calcular el balanç cal tenir en compte totes les entrades de líquid incloent-hi els volums necessaris per fer l'administració dels fàrmacs, ja que són pacients que habitualment reben molta medicació intravenosa.
- **Glucosa:** hiperglucèmia. És una complicació habitual de la NPT que es veu potenciada pels fàrmacs immunosupressors (corticoides, tacrolimús, etc.). Es requereix un control estricte de les glucèmies.
- **Lípids:** hipertrigliceridèmia. L'NPT pot provocar un increment dels nivells de triglicèrids en sang. Alguns immunosupressors (corticoides, sirolimús, etc.) poden contribuir a aquest efecte. Es recomana monitorar els nivells

de triglicèrids.

- **Proteïnes:** requeriments proteics habituals d'1,2 mg/kg/dia. En situacions clíniques d'estrès aquests requeriments augmenten i els pacients necessiten una major quantitat de proteïnes.
- **Requeriments d'electròlits:** cal tenir present la medicació concomitant. Per exemple, l'omeprazole, l'amfotericina B o el foscarnet poden produir hipomagnesèmia.

Pla

- Inici de NPT. Càlcul de la fluïdoteràpia i dels requeriments energètics i proteics.
- Control dels valors d'electròlits per ajustar l'aportació en la NPT.
- Seguiment de les possibles complicacions de la NPT: hiperglucèmia, hipertrigliceridèmia, colèstasi, infeccions de catèter.

Conclusió

El trasplantament haploidèntic és una modalitat d'al·lotrasplantament de progenitors hematopoètics que es du a terme en els casos en què no hi ha un donant compatible o una bona unitat de cordó umbilical. El donant és el pare o la mare, raó per la qual la compatibilitat HLA és del 50%.

El Servei de Farmàcia col·labora en l'atenció d'aquests pacients en diferents aspectes, com la validació, la preparació i el seguiment de la quimioteràpia del règim de condicionament, el monitoratge farmacocinètic de busulfan, de la teràpia immunosupressora i del tractament antibiòtic i la prescripció i seguiment de la nutrició parenteral en els casos en què és necessari.

La participació del farmacèutic a l'equip multidisciplinari contribueix a una millor atenció del pacient trasplantat.

BIBLIOGRAFIA

- J. Sierra, A. Esquirol, R. Martino. Protocolo de transplante de donante emparentado haploidéntico. Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2013).
- Freifeld et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2011; 52(4):e56–e93.
- Drug Information Handbook. Lexicomp Drug Reference Handbooks. American Pharmacists Association. 23rd Edition: Apha; 2014-2015.
- Carreras et al. Manual de Trasplante Hemopoyético. Tercera edición. Barcelona: Editorial Antares; 2004.
- Bozzetti et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clinical Nutrition 28 (2009) 445–454.
- Buffery et al. Thirteen Years' Experience of Pharmacokinetic Monitoring and Dosing of Busulfan: Can the Strategy be Improved? Ther Drug Monit 2014; 36(1): 86-92.
- Ciurea et al. Busulfan in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(5): 523-536.

CASOS CLÍNICS

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

C. Seguí, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

E. Nogué, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

G. Cardona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Introducció

El natalizumab és un anticòs monoclonal bloqueja la unió de la glicoproteïna alfa4-integrina dels limfòcits amb els receptors VCAM-1 de l'endoteli i impedeix així la migració leucocitària de la sang al sistema nerviós central (SNC), amb indicació per a l'esclerosi múltiple remitent recurrent (EMRR)¹. Un dels efectes adversos més greus del natalizumab és la leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)², una malaltia rara caracteritzada per la desmielinització del SNC causada pel virus JC (VJC).

El VJC és un virus de la família dels poliomavirus. Al voltant del 50% de la població n'és portadora i prop d'un 2-3% crea anticossos cada any. El virus penetra pels receptors serotoninèrgics als oligodendròcits i astròcits on provoca el dany cel·lular³. Està considerada una infecció oportunista ja que es relaciona quasi exclusivament amb pacients amb trastorns greus del sistema immunològic (VIH, fàrmacs immunosupressors, certes malalties autoimmunes, etc.), amb una taxa d'aparició que varia d'un a tres casos per cada 1.000 pacients tractats amb natalizumab en funció dels factors de risc (tractament amb natalizumab durant més de dos anys, ús previ d'immunosupressors i nivells d'anticòs anti-VJC) amb una mortalitat pròxima al 20%^{1,3-4}.

El principal problema associat al tractament de l'LMP és l'aparició de la síndrome de reconstitució immune (SRI) a nivell de l'SNC, caracteritzada per un empitjorament neurològic i radiològic durant la recuperació del sistema immunitari; està regulada per l'activació dels limfòcits T CD4 i CD8 i depèn del grau d'immunosupressió previ i de la velocitat de recupera-

ció d'aquesta. Sol aparèixer entre dues i cinc setmanes després de l'inici del tractament de l'LMP i l'únic tractament actiu és l'ús de glucocorticoides⁵.

Descripció del cas clínic

Home de 51 anys diagnosticat d'EMRR el 2009, sense altres antecedents mèdics d'interès, en tractament amb natalizumab; durant 4 anys, amb una freqüència de cada quatre setmanes i el darrer any optimitzat cada sis setmanes. El pacient acut a la visita

programada a consultes externes i presenta clínica d'alteració del llenguatge i de la marxa d'un mes d'evolució, motiu pel qual es decideix ingrés per estudi.

A l'ingrés, el pacient presenta constants correctes, analítica amb $8,90 \times 10^9/L$ leucòcits (1741 cèl·lules/ μl limfòcits T CD4+, 562 cèl·lules/ μl limfòcits T CD8+ i un índex CD4/CD8 3,1), lleu afàsia de predomini motor,

fluència reduïda i algunes parafàsies, EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) 3, una ressonància magnètica en la qual s'observen lesions en la substància juxtacortical supratentorial de predomini a l'hemisferi dret i tronc encefàlic i peduncle cerebel·lós esquerre amb focus puntiformes de realç de contrast i una titulació d'anticossos VJC de 3,19 còpies.

Vistos els antecedents del pacient, presenta un risc intermedi d'experimentar una reactivació de la infecció del VJC (un cas cada 188-555 tractaments), ja que el pacient havia rebut natalizumab durant un període superior als 2 anys i presentava anticossos anti-VJC¹. Es va decidir iniciar teràpia combinada amb l'arsenal terapèutic que havia demostrat més eficàcia.⁶

Recanvi plasmàtic terapèutic (RPT) → Tècnica usada per afavorir l'eliminació del natalizumab del plasma i re-

La leucoencefalopatia multifocal progressiva és un dels efectes més greus del natalizumab, fàrmac emprat en el tractament en segona línia de l'esclerosi múltiple.

”

cuperar la immunitat cel·lular en l'SNC. Sense aquesta teràpia s'han observat nivells de saturació dels receptors leucocitaris superiors al 70% passades quatre setmanes des de la darrera infusió de natalizumab, i un recompte baix de leucòcits en l'SNC fins a sis mesos després⁷. Es van realitzar cinc RPT d'1,5 litres separats cada 48 hores, amb albúmina al 5% como a solució de reposició.

Cidofovir → Antivíric anàleg de nucleòtids amb activitat in vitro contra el VJC. La pauta habitual és de 5 mg/kg/setmanal durant dues setmanes, i després cada 15 dies segons l'evolució del pacient; a més, és important administrar probenecid (dos grams, tres hores abans del cidofovir, un gram, dues hores després de la infusió i un altre gram a les vuit hores post infusió) per evitar la potencial nefrotoxicitat del cidofovir, conjuntament amb una correcta hidratació del pacient. Es van administrar un total de tres dosis de cidofovir.

Mirtazapina → Antidepressiu que bloqueja els receptors serotoninèrgics; ja que el VJC infecta les cèl·lules a través d'aquests receptors, es creu que podria impedir l'entrada del virus a les cèl·lules. Es va tractar amb una pauta de 30 mg/dia.

Mefloquina → Antipalúdic que ha mostrat certa activitat in vitro contra la replicació del VJC, i que presenta una elevada penetració a nivell del SNC. S'administren

200 mg durant 3 dies i després 200 mg setmanalment.

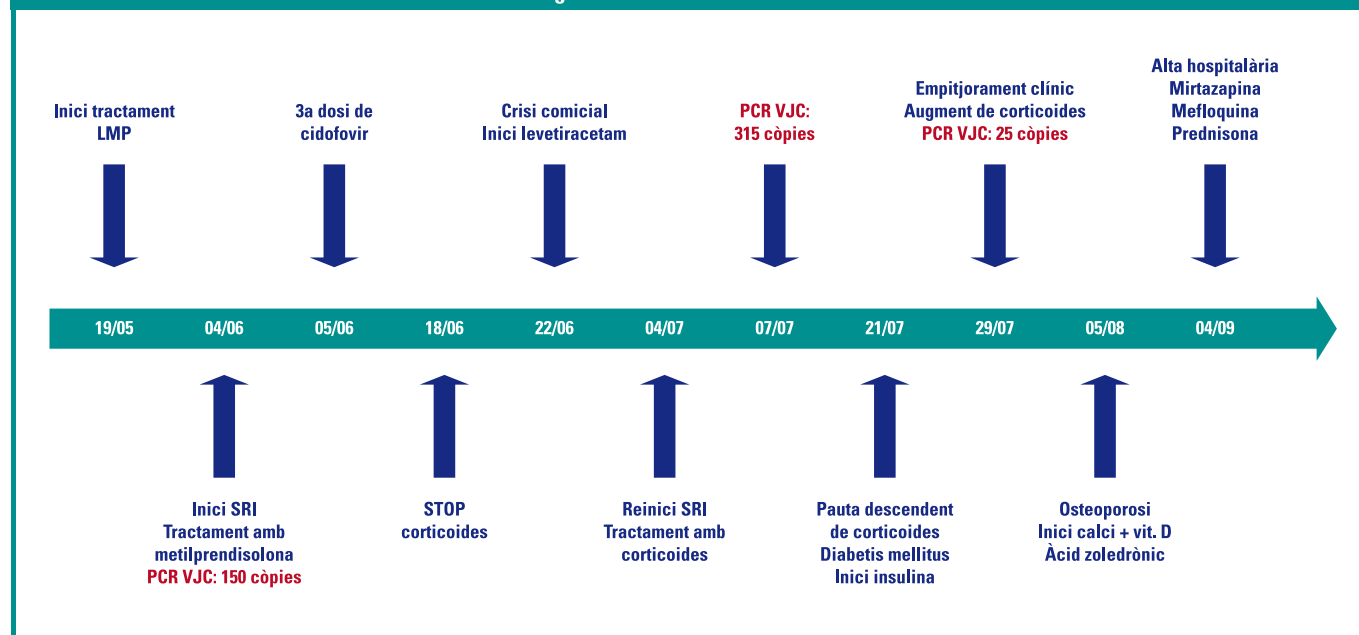
A la figura 1 s'observa l'evolució del tractament durant el transcurs de l'ingrés hospitalari i el nombre de còpies de VJC a l'SNC. Després de cinc mesos d'ingrés, el pacient és donat d'alta de l'hospital amb un empitjorament funcional (EDSS 5) i radiològic. El tractament a l'alta per a l'LMP i l'SRI consistia en mirtazapina, mefloquina i prednisona, mentre que levetiracetam, insulina, vitamina D + calci i àcid zoledrònic es van afegir com a teràpies de suport als problemes sorgits durant l'estància hospitalària.

Discussió

L'LMP és un efecte advers molt greu causat pel tractament amb natalizumab, amb una taxa de morbi-mortalitat del 20%; aquest percentatge es pot modificar segons diversos factors de risc que determinen una menor supervivència; com l'edat, el nombre i la mida de les lesions, l'EDSS, el nombre de còpies del VJC i el temps que es triga en diagnosticar l'LMP³. En el nostre cas, el pacient va explicar un quadre d'un mes d'evolució aproximadament, i ja en l'ingrés va passar una setmana abans d'iniciar el tractament. No obstant això, parlem d'un temps de diagnòstic bastant curt ja que es tracta d'una malaltia poc freqüent.

Respecte al tractament, és un camp que encara està per investigar ja que hi ha una gran diversitat de

Figura1. Resum del tractament



casos descrits en la bibliografia, amb múltiples tractaments i resultats. Tot i això, no hi ha cap fàrmac amb indicació en fitxa tècnica ni cap assaig clínic controlat que avalui la superioritat d'algun d'aquests medicaments. Això suposa un repte important tant per al clínic com per al farmacèutic, ja que implica decidir i trobar el tractament més efectiu per al pacient en el menor temps possible, per intentar reduir el nombre de còpies del VJC i resoldre el quadre del pacient.

En el cas que ens ocupa, el tractament escollit va ser una compilació de diversos fàrmacs i tècniques, a causa de la falta d'una opció terapèutica concreta per l'LMP. Des del punt de vista de l'atenció farmacèutica, va suposar un treball de gestió important ja que el principal fàrmac utilitzat, el cidofovir, no estava disponible en el mercat espanyol en aquell moment. A més, a causa de la nefrotoxicitat causada per aquest fàrmac, el servei de farmàcia va aconsellar una correcta hidratació del pacient i de la necessitat d'administrar probenecid. Comentar que en el nostre cas, a causa de l'aparició brusca de l'SRI vam consensuar amb l'equip mèdic administrar només tres dosis de cidofovir. Pel que fa a la mirtazapina i la mefloquina, atesa la relativa seguretat i la bona tolerabilitat es va decidir continuar el tractament.

El segon problema que deriva de l'LMP és l'aparició

de la SRI i l'ús crònic de corticoides per prevenir els possibles efectes adversos. Al nostre pacient li van diagnosticar diabetis mellitus i osteoporosi per a les quals va ser necessari iniciar els tractaments corresponents. L'SRI representa una dificultat afegida per a l'equip mèdic ja que és necessari trobar l'equilibri idoni entre el grau d'immunosupressió del pacient per evitar l'SRI i la intensitat del tractament per al VJC. En aquest cas, veiem que tot i els diversos intents per

reduir el tractament amb corticoides, el pacient torna a presentar empitjorament clínic que obliga a augmentar de nou la dosi.

Conclusions

A dia d'avui no tenim cap alternativa terapèutica establerta per a l'LMP és per això que s'haurien d'estudiar totes les opcions terapèutiques que actualment han demostrat més eficàcia (recanvi plasmàtic terapèutic, mirtazapina, cidofovir i mefloquina) tenint en compte la dificultat que podria representar l'adquisició d'alguns d'aquests fàrmacs. A més, és necessari valorar el risc de desenvolupar SRI ja que es tracta d'una complicació greu afegida a l'hora de gestionar la infecció. Per tot això, és necessària més investigació en el camp de l'LMP per identificar una pauta de tractament estandaritzada que suposi un avenç en la resolució d'aquesta patologia.

**La teràpia
utilitzada es basa
en el recanvi
plasmàtic
terapèutic,
el cidofovir,
mirtazapina i la
mefloquina.** ”

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández O, García-Merino JA, Arroyo R, Álvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Saiz A, et al. NEUROLOGÍA Consenso español actualizado sobre el uso del natalizumab (Tysabri®) -2013. Neurología [Internet]. 2015;30(5):302-14. Available from: www.elsevier.es/neurologia
2. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. Lancet Neurol. 2010;9(4):438-46.
3. Baldwin KJ, Hogg JP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis. Curr Opin Neurol [Internet]. 2013;26(3):318-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493158>
4. Wenning W, Haghighi A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. N Engl J Med. 2009;361(11):1075-80.
5. Metz I, Radue E-W, Oterino A, Kümpfel T, Wiendl H, Schippling S, et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol. 2012;123(2):235-45.
6. Patel A, Patel J, Ikwaagwu J. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4+ lymphocytopenia. J Antimicrob Chemother. 2010;65(12):2489-92.
7. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. Neurology. 2009;72(5):402-9.

Espigolant

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

Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: a cluster-randomised trial

Long JE, Drayson MT, Taylor AE, Toell-
ner KM, Lord JM i Phillips AC

Vaccine (2016) DOI:10.1016/j.vaccine.2016.04.032

Els últims estudis en cronobiologia han descobert que la resposta del sistema immune pot variar significativament segons el moment del dia i, en conseqüència, ha fet pensar que l'hora d'administrar les vacunes pot influir en la producció d'anticossos.

És possible que les variacions que es produeixen en els nivells de cortisol i de citocines antiinflamatòries comportin que determinats períodes del dia siguin més favorables a la resposta vacunal que altres. També és possible que el moment més bo per obtenir una resposta millor sigui diferent en vacunes diferents, ja que poden estimular tipus diversos de respostes immunitàries, per exemple, timus dependent o timus no dependent.

Hi ha estudis publicats que ens diuen que les respostes a la vacuna de l'hepatitis B administrada entre la una del migdia i les tres de la tarda aconsegueix un més gran nivell d'anticossos que si s'inocula entre dos quarts de vuit i les nou del matí.

Com que ajustar el moment de l'administració de la vacuna pot ser una mesura barata i simple d'aplicar, però que produeix una resposta immunitària millor, els signants de la publicació van estudiar què passa realment amb l'administració de la vacuna de la grip.

Així, entre el 28 d'octubre del 2011 i el 12 de novembre del 2013, van dur a terme un estudi amb 276 participants que complien els criteris de ser més grans de 65 anys, no seguir cap tractament susceptible de modificar la resposta immunitària, no tenir cap malaltia infecciosa, ni diabetis, ni càncer, ni malaltia inflamatòria o autoimmune. La hipòtesi de treball era que l'administració de la vacuna de la grip al matí, entre les 9 i les 11 hores o a la tarda, entre les 3 i les 5 afectava el nivell d'anticossos desenvolupats a les quatre setmanes de la vacunació.

El moment escollit per administrar es va fer segons l'horari habitual dels sanitaris corresponents, així, al matí el van administrar a 141 pacients i a la tarda a 135. Podia ser que el mateix professional treballés un any al matí i l'altre a la tarda, per tant, la distribució va ser aleatòria però no a cec. Les vacunes estaven formades per les tres soques recomanades per l'OMS per a la campanya corresponent de cada any de l'estudi.

Al cap d'un mes d'administrar vacuna, en tots dos grups hi va haver un augment d'anticossos des dels nivells basals i aquesta resposta va ser més elevada quan s'havia administrat al matí. No s'ha estudiat si aquest augment en la quantitat realment està relacionat amb una més gran protecció contra la malaltia.

Ara bé, l'assaig té les seves limitacions com especifiquen els mateixos autors, en primer lloc no van arribar als 400 pacients que s'havien proposat estudiar en tres anys. A més, d'aquest nombre més petit de pacients també esmenten que cada sanitari va usar la marca de vacuna que va decidir entre les comercialitzades amb les soques corresponents en cada una de les campan-

yes. Quan van ajustar els resultats a les preparacions exactes tampoc hi va haver cap canvi.

A partir d'ara els investigadors encaminaran les cerques a examinar la generalització en més anys que pot tenir la composició de la vacuna de la grip no tan uniforme com va ser durant el període estudiat. Alhora també estudiaran què passa amb altres vacunes, perquè és possible que el millor moment per administrar-les en diferents malalties també hagi de ser diferent.

The effect of habitual and experimental antiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome.

Urban J, Fergus DJ, Savage AM,
Ehlers M, Menninger HL, Dunn RR i
Horvath JE.

PeerJ, 2016; 4: e1605. DOI:10.7717/peerj.1605

En aquests moments en què han augmentat tant els estudis del microbioma humà, incloent-hi el dermatològic, en vista de la gran variabilitat interindividual que hi ha, s'ha constatat que el nombre d'espècies de bacteris que tenen capacitat per viure a la pell, i en particular a l'aixella, és molt elevat. Investigadors de quatre universitats americanes: North Carolina State, North Carolina Central, Rutgers i Duke i el Museu de Ciències Naturals de North Carolina van investigar si els desodorants i els antiperspirants modificaven la presència d'alguns.

Atès que des del segle passat l'ús de desodorants i antiperspirants és habitual en la majoria de la població americana, els autors van estudiar què passava en els disset participants inclosos en l'assaig de vuit dies de durada: tres homes i quatre dones que habitualment usaven productes antiperspirants, tres homes i

dues dones que normalment usaven desodorant i, finalment, tres homes i dues dones que no es posaven res.

El primer dia tots els participants van seguir la rutina higiènica habitual. Entre els dies segon i sisè els participants no van usar ni antitranspirant ni desodorant. Els dies setè i vuitè tots els participants van posar-se antitranspirant.

Diàriament, els investigadors van prendre mostres de tots els participants per estudiar quins microorganismes es desenvolupaven de dia en dia en la pell de cada un. Van trobar que el primer dia els que s'havien posat antitranspirant presentaven menys microorganismes que els que no usaven cap producte. Els que usaven desodorant en presentaven més.

Al tercer dia, quan cap participant es va posar res, els que habitualment usaven antitranspirant van començar a presentar creixement de bacteris i el sisè dia el creixement de tots els participants en l'estudi era comparable.

Quan tots els participants van començar a usar antitranspirant el dia setè, els investigadors van començar a detectar menys creixement microbià. Quant a les diferents varietats de bacteris en els dies, van trobar que els que abans no es posaven desodorant o antitranspirant, el 62% eren corinebacteris, parcialment responsables de l'olor corporal desagradable, seguit per diverses soques d'estafilococs un 21%. La resta estava formada per diferents bacteris que en cap cas arribaven al 10%.

Els participants de l'estudi que havien usat antiperspirant regularment van presentar uns resultats diferents: un 60% dels bacteris eren estafilococs i només un 14% corinebacteris, i la resta més d'un 22%

estava format per diversos microorganismes. En els participants que havien usat regularment desodorant, un 61% dels bacteris eren estafilococs i un 29 % corinebacteris i un 10% d'altres.

Els autors comenten que si bé sabem que la microbiota de la pell varia i molt entre les persones, està influïda per l'ús de productes desodorants i antiperspirants. Alhora expressen que si l'ús de desodorant o d'antitranspirant condiciona aquestes diferents proporcions, pot indicar que els modes d'actuació afavoreixen un o altre tipus de bacteris, fet que s'haurà de continuar estudiant.

On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system

Adamo A, Beingessner RL, Behnam M, Chen J, Jamison TF, Jensen KF, i col·laboradors.

Science, 2016; 352 (6281): 61 DOI: 10.1126/science.aaf1337

Investigadors del Massachusetts Institute of Technology (MIT) han desenvolupat un sistema transportable per fabricar diversos medicaments. Argumenten que igual que una bateria pot proporcionar electricitat quan falla el subministrament elèctric, el sistema que han dissenyat permet fabricar un medicament en quantitats menors que un procés de fabricació habitual. Entenen que és una possibilitat que serveix per produir les quantitats de medicament necessàries per a assajos clínics, per obtenir-ne quan la plan-ta de producció tingui un problema o per proveir-ne més quantitat quan puntualment n'hi ha una necessitat més gran.

En tots els casos es tracta de oferir alternatives a situacions especials ja que el sistema pot arribar a

produir mil dosis en tan sols 24 hores d'un dels quatre medicaments següents, formulats com a suspensions o solucions: difenhidramina, lidocaïna, diazepam o fluoxetina.

Fa cinc anys un equip del MIT amb investigadors que ara també són en aquest projecte ja havia mostrat, amb un prototip més gran, que podien produir des de la síntesi fins a la fabricació del producte.

El sistema està dissenyat per permetre temperatures de fins a 250 graus Celsius i pressions de fins a 17 atmosferes. Conegut com a procés de flux, és un procés continu que té lloc en un únic emplaçament. L'avantatge és el desenvolupament de reaccions químiques quan els reactants flueixen per tubs relativament petits en lloc de fer-ho pels tancs immensos de les plantes químiques, i expliquen els investigadors que en poc temps, unes hores, poden tornar a configurar el sistema per passar a produir un medicament diferent.

Asseguren que serviria per fabricar quantitats petites de medicaments molt cares de fer en una planta gran si no se'n necessiten tantes dosis, com també pot interessar en la preparació de medicaments orfes o bé en zones en les quals és difícil emmagatzemar medicaments ja que es podrien fabricar segons demanda.

Ara els investigadors estan en una segona fase del projecte que inclou reduir el sistema un 40% i produir medicaments de síntesi més complicada. També especifiquen que assagen la preparació de formes sòlides més complexes de fabricar que les líquides com han fet fins ara.

Deixen clar que l'objectiu no és substituir la fabricació tradicional sinó tenir una alternativa en situacions especials.

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Fitxes de recomanacions dietètiques per a dislipèmies

L. Torres, farmacèutica comunitària, Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona

Dislipèmies

La dislipèmia és una alteració de la concentració de lípids a la sang. A les societats occidentals, la majoria de dislipèmies són hipercolesterolèmies o hipertrigliceridèmies, si bé es poden donar situacions mixtes (triglicèrids i colesterol augmentats).

Les dislipèmies poden ser:

Primàries. Apareixen per antecedents familiars.

Secundàries. Són les més habituals i apareixen per hàbits dietètics incorrectes, consum excessiu d'alcohol i greixos saturats, diabetis mellitus, obesitat o hipertiroidisme entre altres, etc.

Uns bons hàbits dietètics ajuden a reduir els valors de lípids en sang i, en conseqüència, eviten ser un factor de risc en l'aparició de la malaltia cardiovascular.

Tenir valors elevats de lípids no és una patologia, però si un factor de risc cardiovascular ”

El colesterol és un greix present en l'organisme de la majoria dels éssers vius i és necessari per al bon funcionament del cos. Una part important en l'organisme se sintetitza al fetge i la resta l'aporta la dieta. La principal causa de l'augment de colesterol és el greix que prové dels aliments i més important, el tipus de greix que ingerim (saturat, monoinsaturat, poliinsaturat) que la quantitat total consumida. Els greixos saturats i els -trans són els més perjudicials ja que augmenten les LDL.

Ingerir greixos d'origen animal en excés i fer poc exercici físic afavoreix l'augment del colesterol en sang, fet que dificulta la bona circulació sanguínia en venes i artèries on fins i tot poden arribar a produir-hi obstrucció.

L'LDL (Low Density Lipoprotein) es diposita a les artèries i produeix arteriosclerosi.

L'HDL (High Density Lipoprotein) transporta l'excés de

colesterol des dels teixits cap al fetge on és eliminat en forma d'àcids biliars i evita que s'acumulin al cos.

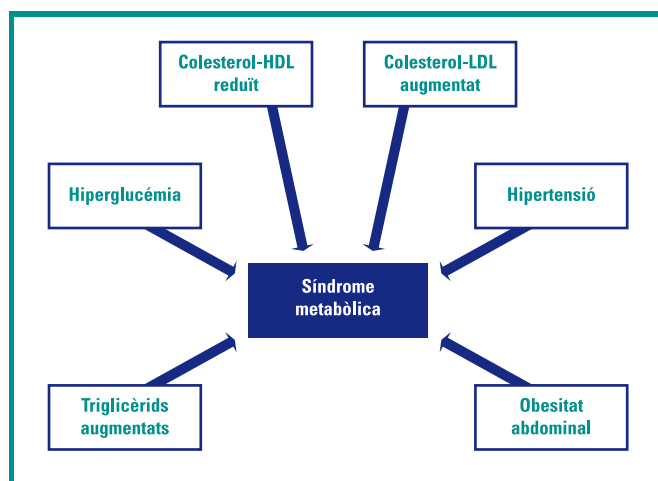
Colesterol i genètica

L'interès de l'APOE (apolipoproteïna) radica en una possible implicació en el metabolisme de les lipoproteïnes. En el context de l'estudi de Framingham es va poder demostrar que l'APOE era un factor genètic associat als nivells de colesterol en sang.

VALORS USUALS DE LÍPIDS EN SANG

- Colesterol total fins a 200mg/dl
- Colesterol-LDL fins a 130mg/dl
- Colesterol-HDL en dones, un valor superior a 45 mg/dl. En homes, un valor superior a 35 mg/dl
- Triglicèrids fins a 150 mg/dl

Els lípids són un factor de risc important en la síndrome metabòlica



Una dieta controlada és el millor aliat per mantenir uns nivells adequats de colesterol

Els triglicèrids

Són un tipus de lípids formats per una molècula de glicerol esterificada en els tres grups hidroxil amb tres àcids grassos saturats o insaturats. Un nivell alt de triglicèrids en sang, s'anomena hipertrigliceridèmia i és un factor de risc cardiovascular.

Dieta del colesterol. Una dieta controlada és el millor aliat per mantenir uns nivells adequats de colesterol

	Dilluns	Dimarts	Dimecres	Dijous	Divendres	Dissabte	Diumenge
Esmorzar	8.00h 1 got de llet enriquida amb Omega-3 o 1 got de beguda de soja 60g de pa integral amb pernil dolç, gall d'indi, pernil ibèric, tonyina al natural, formatge fresc 0% o melmelada Hero Diet						
Mlg matí	1 iogurt desnatat + 2 cullerades de segó de civada						
Dinar	Amanida variada Llegum amb bacallà iogurt desnatat	Amanida verda Arròs integral + bolets + pollastre 1 fruita	Plat petit d'espaguetis integrals amb verdures 1 bistec de vedella sense greix 1 fruita	Amanida verda Sípia amb pèsols i ceba 1 iogurt 0%	Amanida amb llenties, mongetes o cigrons Peix blau a la planxa 1 iogurt desnatat	Escalivada Pollastre o conill al forn 1 fruita	Amanida verda 1 plat de postres d'arròs a la cassola 1 iogurt 0%
Berenar	Opció A: 1 fruita + 1 iogurt desnatat Opció B: iogurt desnatat + fruits secs (10-12 ametlles o avellanes o 4-5 nous)						
Sopar	Verdures saltades Trita francesa Fruita	Purè de llegums i verdures Peix blanc iogurt desnatat	Patata i mongeta tendra 1 ou dur 75g formatge fresc desnatat	Verdures a la brasa o a la planxa Peix blanc iogurt desnatat	Verdura bullida Pit de pollastre a la planxa o al forn 20g de pa 1 fruita	Amanida verda 50g de pa amb tomàquet i pernil, formatge light, gall d'indi... 1 iogurt 0%	Purè de carbassó 20-30g de pa amb tomàquet amb 1 llauna de tonyina 1 fruita
Aclariments respecte a la dieta	Verdures que es poden pendre: bledes, espinacs, mongeta tendra, minestra de verdures, espàrrecs, col, coliflor, bròquil, purè de carbassó (ceba, porro, carbassó i 1 formatge light), escalivada (pebrot, albergínia, ceba), verdures a la planxa, bolets, xampinyons... Amanida verda: enciam, tomàquet, pastanaga, cogombre, ceba, pebrot, escarola, endivies, espàrrecs...)						

Dieta hipertrigliceridèmia. Planificació setmanal per reduir els triglicèrids en sang.

	Dilluns	Dimarts	Dimecres	Dijous	Divendres	Dissabte	Diumenge
Esmorzar	1 tallat amb sacarina 50g de pa integral 75g formatge fresc tipus Burgos 0%						
Mlg matí	1 iogurt 0% 1 infusió						
Dinar	Mongeta tendra, ceba i patates Llom sense greix amb 1 pebrot escalivat 1 fruita	Carxofes al forn Hamburguesa de pollastre amb xampinyons 40g de pa 1 fruita	Amanida verda 1 plat de llegums amb verdures 1 fruita	Minestra de verdures Salmó al forn amb amanida 1 fruita	Amanida verda Sopa de peix amb arròs Sípia a la planxa 1 iogurt desnatat	Escalivada Macarrons amb ceba i tomàquet amb carn picada de pollastre 1 iogurt desnatat	Amanida verda 1 patata al forn Conilla al forn amb pebrots, ceba, carbassó 1 iogurt desnatat
Berenar	1 iogurt desnatat 4 nous	1 iogurt desnatat 4 nous	1 iogurt desnatat 4 nous	1 iogurt desnatat 4 nous	1 iogurt desnatat 1 fruita	1 iogurt desnatat 1 fruita	1 iogurt desnatat 1 fruita
Sopar	Amanida verda Bacallà a la planxa Una peça de fruita	Caldo vegetal amb fideus 1 truita francesa Una peça de fruita	Crema de carbassa i porro Sardines a la planxa Una peça de fruita	Amanida verda Lluça al forn amb ceba i patates Una peça de fruita	Mongetes verdes saltejades Trita de verdura (1 ou + 1 clara) Una peça de fruita	Tomàquet amb formatge fresc 0% Peix blanc amb verdures Una peça de fruita	Amanida completa amb 1 formatge de Burgos, 1 llauna de tonyina i palets de cranc Una peça de fruita

Aliments aconsellats**Hidrats de carboni**

Cereals integrals, pa integral, galetes integrals, arròs i pasta.

Lípids

Oli d'oliva en preferència

Proteïnes

Peix blanc, peix blau, carns blanques sense pell com el pollastre, gall d'indi i la carn vermella cal reduir-la de 2 a 3 cops a la setmana, igualment que el pernil. Pel que fa als ous se'n poden menjar de 2 a 3 rovells a la setmana. El que sí es pot menjar és més quantitat de clares

Llegums

Totes: llenties, cigrons, mongetes seques i soja

Fruïtes i hortalisses

Totes estan permeses

Fruits secs

Nous, ametlles, castanets, dàtils i avellanes

Làctics

Llet desnatada i tots els seus derivats com: formatges, iogurt natural i de fruites.

Aliments desaconsellats

Brioixeria industrial (degut a la presència d'olis de coco i palma que són aterogènics), làctics i derivats sencers, postres de llet, nata, formatge curat, mantega, margarina i gelats

Carns vermelles amb greix, llar de porc, bacó, ous de peix, ànec, vísceres, paté, xocolata i cacauets

Consells per evitar la dislipèmia

Evitar el consum d'alcohol

Reduir el sobrepès

Evitar el tabac

Consumir oli d'oliva amb preferència

Dieta variada amb més presència de cereals, verdures, llegums i fruites. Cal reduir els greixos animals i augmentar el consum de fibra

Menjar peix blau 2 cops per setmana, ja que conté àcids grassos omega-3 que són cardiosaludables

Fer exercici físic de forma regular i adaptat a l'edat. Ex: 30-60 minuts de paseig diari

Utilitzar tècniques de cocció amb poc greix: planxa, grill, papillotes, barbacoa, bullits, vapor, forn i microones

Evitar els fregits i arrebossats i les salses fetes amb mantega, crema dellet, greixos animals i precuinats

Reduir el consum de sal i controlar la tensió arterial

BIBLIOGRAFIA

1. José María Ordovás. La nueva ciencia del bienestar 1ª edición septiembre 2013: Barcelona

2. Fitxes del COFB

3. Krause. Nutrición y dietoterapia, octava edición

4. Departament d'Ensenyament de la Generalitat

DOCÈNCIA

Anàlisi de la prescripció d'inhibidors de la bomba de protons

N. Barceló, Estudiant de farmàcia, Treball de fi de grau

N. Carrasco, Unitat de Farmàcia, Hospital de Viladecans

E. Díaz-Munío, Unitat de Farmàcia, Hospital de Viladecans

T. Casasín, Unitat de Farmàcia, Hospital de Viladecans

Introducció

En els últims anys, el consum d'antiulcerosos ha crescut a Espanya. De 33.3 DHD (dosi diària definida per 1.000 habitants/dia) l'any 2000 va passar a 136.8 DHD l'any 2012. D'aquests fàrmacs cal destacar el predomini dels inhibidors de la bomba de protons, que era del 65,4% del total del consum d'antiulcerosos, i va passar a ser del 96,2% l'any 2012¹.

Entre el grup d'aquests inhibidors també observem diferències destacables quant al l'ús ja que indiscutiblement el principi actiu més utilitzat és l'omeprazole, que l'any 2012 representava un 79,1% del consum d'IBP. Cal dir que l'omeprazole és l'IBP d'elecció² ja que és el de menor cost, amb eficàcia i seguretat iguals en la majoria d'indicacions i, per tant, el més eficient³. Fa poc ha passat a ser el principi actiu més consumit, per sobre del paracetamol i l'àcid acetilsalicílic. En concret, les dades de l'any 2013 diuen que se'n van dispensar 54,4 milions d'envasos, xifra que representa el 6,4% del total d'envasos dispensats⁴.

Segurament, aquest consum desproporcionat està relacionat amb una indicació inadequada, normalment com a prevenció d'una lesió gàstrica en pacients sense prou factors de risc⁵. A més, molts cops són considerats simples protectors gàstrics amb pocs efectes adversos, motiu pel qual són molt utilitzats sense una indicació adequada. També cal sumar el fet que es tracta de medicaments barats i fàcils d'aconseguir sense recepta, circumstància que n'afavoreix el consum i l'automedicació⁶. Concretament, el 2012, el cost de tractament per dia (CTD) amb omeprazole era de 0,11€⁴.

La suspensió dels IBP en pacients polimedicats sense tractament amb un AINE, a Catalunya representaria un estalvi de 9 milions d'euros si assumim que

no hi ha altres situacions clíniques que en justifiquin l'administració.

Objectiu

L'objectiu que ens proposem és analitzar l'adequació de la prescripció actual dels inhibidors de la bomba de protons. I com a objectiu secundari, analitzar la prescripció dels IBP en un hospital general bàsic.

Material i mètode

Per fer aquest treball hem utilitzat com a fonts bibliogràfiques, articles científics obtinguts de dues bases de dades: PubMed i Scopus. També de la pàgina web www.essencialsalut.gencat.cat del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

A més, hem seguit un cas pràctic en el qual hem revisat tot el pla de medicació dels pacients ingressats a l'Hospital de Viladecans i hem fet un estudi sobre la prevalença de la prescripció d'inhibidors de la bomba de protons i l'adequació a les indicacions aprovades d'aquests fàrmacs en el medi hospitalari.

Resultats

Els resultats de l'estudi recullen aspectes generals d'aquest grup de fàrmacs basats en la revisió bibliogràfica i alhora els corresponents a l'estudi de prevalença sobre l'ús d'IBP esmentats.

Indicacions dels inhibidors de la bomba de protons⁷

Els inhibidors de la bomba de protons estan autoritzats en les indicacions següents:

- tractament de l'úlcerà gàstrica o duodenal,
- tractament de l'úlcerà gàstrica o duodenal induïda per AINE,
- prevenció de l'úlcerà gàstrica o duodenal induïda per fàrmacs gastrolesius,
- eradicació d'*Helicobacter pylori*,

- tractament inicial i de manteniment de la MRGE (malaltia per reflux gastroesofàgic),
- Tractament de la síndrome de Zollinger-Ellison.

La prescripció d'un IBP per prevenir una úlcera està justificada en cas d'utilitzar algun fàrmac gastrolesiu però només si es presenten factors de risc².

Els fàrmacs considerats gastrolesius són:

- AINE
- antiagregants
- anticoagulants
- corticoesteroides
- IRSR. Si bé hi ha estudis que no consideren aquests fàrmacs gastrolesius⁸, hi ha guies que recomanen l'ús d'un inhibidor de la bomba de protons quan s'utilitzen aquests antidepressius i hi ha factors de risc^{9,10}.

Els factors de risc a tenir en compte són els següents:

- úlcera prèvia o complicacions gastrointestinals com hemorràgia o perforació gastroduodenal,
- més grans de 65 anys,
- tractament simultani amb més d'un fàrmac gastrolesiu,
- coexistència d'una greu comorbiditat com malaltia cardiovascular, renal o hepàtica greu, diabetis o hipertensió arterial,
- ús prolongat d'aquests fàrmacs a dosis màximes.

Pel que fa a l'úlcera d'estrès hi ha controvèrsia. Es recomana la utilització d'un "protector d'estómac" en pacients que estiguin ingressats en la unitat de cures intensives (UCI) i que alhora presentin factors de risc tals com úlcera prèvia, insuficiència renal, coagulopatia, xoc o sèpsia greu, ventilació mecànica necessària, traumatisme cranioencefàlic, cremades o neurocirurgia.⁶

Interacció amb clopidogrel

Omeprazole i esomeprazole interaccionen en cas de clopidogrel ja que en inhibir el CYP2C19 fan disminuir l'eficàcia antiagregant del clopidogrel que es metabolitza per aquest enzim. L'última nota informativa de l'AEMPS de l'abril del 2010 sobre aquest tema desaconsella l'ús simultani d'aquests fàrmacs. No inclou la resta d'IBP, si bé no descarta la mateixa interacció. No hi ha prou evidència disponible per desaconsellar-los. Com

a alternativa es recomana utilitzar pantoprazole ja que dels tres fàrmacs restants és el que menys interacció farmacodinàmica presenta³. Hi ha molta discrepància en si aquesta interacció incrementa el risc cardiovascular i molts estudis recents no hi troben una clara relació⁶.

S'han fet diferents metaanàlisis i el resultat són discordants, algunes detecten un augment d'accidents cardiovasculars en utilitzar IBP i clopidogrel alhora, i d'altres hi troben molt poca o cap relació. La conclusió és que "tot i que els estudis observacionals troben una teòrica interacció farmacològica entre aquests fàrmacs, no es tradueix clínicament en els assajos clínics aleatoritzats".

Efectes adversos a llarg termini

Osteopènia, osteoporosi i risc de fractura

L'any 2012, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va publicar aquesta associació. El risc d'aquest efecte advers es donaria principalment en gent gran, persones amb tractaments prolongats i amb altes dosis d'IBP¹¹.

Però aquesta associació és confusa i hi ha estudis posteriors que diuen que la rellevància clínica és baixa i la relació no és causal¹².

Es creu que, en augmentar el pH gàstric derivat de la inhibició de la secreció àcida, es redueix l'absorció del calci, per tant, la calcèmia. Quan hi ha hipocalcèmia augmenta la concentració de la parathormona o PTH, que activa els osteoclasts, responsables de la resorció de l'os¹³.

Pneumònia per broncoaspiració i infeccions entèriques¹⁴

La disminució de l'acidesa del tracte gastrointestinal que produeixen els IBP, augmenta la incidència de les infeccions del tracte digestiu per bacteris com *Clostridium difficile* especialment, però també *Salmonella* i *Campylobacter* que pot generar una colonització bacteriana. Com a conseqüència es pot produir una colonització gàstrica amb flora de l'orofaringe que per aspiració es pot convertir en una invasió pulmonar. Cal dir que tot i que sí que està demostrat en cas d'infeccions del tracte digestiu, l'associació del consum d'IBP amb l'augment del risc de pneumònia no està tan clara i en

els estudis fets s'ha trobat que la relació és superior en tractaments curts amb IBP i no tant en els de llarg termini.

Pel que fa a les infeccions entèriques, el risc augmenta en aquells pacients que són tractats amb antibiòtics i s'hauria d'evitar l'ús d'IBP en pacients amb infeccions recurrents amb *Clostridium difficile*.

Hipomagnesèmia i dèficit d'altres nutrients com vitamina B12, calci i ferro

Es creu que es deu a la inhibició del pH àcid de l'estómac i que això dificulta l'absorció d'aquests nutrients. Però tampoc està del tot clara la relació amb el consum crònic d'IBP. Hi ha controvèrsia entre diferents estudis i no hi ha una conclusió definida¹⁵.

La disminució de la concentració de magnesi en l'organisme per sota dels nivells adequats provoca arítmia, convulsions, tetània, tremolors, espasmes, fibril·lació auricular, taquicàrdia supraventricular i interval QT anormal, factors que fan que encara que la relació no sigui prou evident, tant l'FDA (Food and Drugs Administration) com l'AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) aconsellin suspendre el tractament amb IBP si apareix hipomagnesèmia i fer controls periòdics de la concentració d'aquest ió en l'organisme. També vigilar la gent gran tractada amb digoxina i diürètics, ja que podrien empitjorar un quadre d'hipomagnesèmia¹⁶.

Hipersecreció àcida de rebot

Es podria produir a conseqüència de l'increment de la secreció de gastrina en disminuir l'acidesa i augmentar el pH. El 5-10% de les persones tractades amb IBP desenvolupa hipergastrinèmia.

La gastrina actua sobre les cèl·lules enterocromafins que estimulen la secreció d'histamina. La histamina actua sobre els receptors H2 de les cèl·lules parietals que, mitjançant cAMP, activaran la bomba de protons. Per això en deixar de prendre IBP es pot produir hipersecreció àcida de rebot¹⁷.

Aquesta efecte tampoc està del tot clar i es necessiten més estudis per poder-lo confirmar, tot i així s'aconsella retirar els IBP de forma progressiva o canviar a antihistamínics H2 durant un temps¹⁸.

Efectes tròfics

L'augment de la concentració de gastrina també produeix efectes tròfics com la hiperplàstia de cèl·lules enterocromafins, però actualment tampoc hi ha estudis que confirmen una relació causal. Tot i així, cal destacar que el 2012 es va publicar el primer cas d'aquest tipus de càncer associat a un tractament prolongat amb IBP de més de 15 anys¹⁷.

Nefritis intersticial aguda

Actualment, els fàrmacs del grup de l'omeprazole en són la causa principal¹³. La relació causal del consum d'IBP a llarg termini i alguns dels efectes adversos esmentats anteriorment no està del tot establerta i hi ha controvèrsia entre diferents estudis. No obstant això aquests efectes són prou greus per anar en compte, especialment en situacions de risc⁶.

Revisió bibliogràfica de la prescripció d'IBP

Diferents articles evidencien l'excessiva prescripció d'IBP actual i com, en molts casos, l'ús no segueix una indicació aprovada.

Per exemple, l'any 2006, un hospital universitari del Regne Unit pretenia observar la sobreutilització dels IBP i després fer una intervenció educacional per reduir la prescripció inadequada d'aquests fàrmacs¹⁹. Abans de fer la intervenció als professionals sanitaris, la prescripció dels IBP era inadequada en el 54% dels casos, després d'aquesta es va observar que tot i disminuir el percentatge d'indicacions inapropiades encara representaven més de la meitat de les prescripcions d'IBP i, per tant, la intervenció no va tenir èxit.

Un altre estudi observacional transversal fet en un centre de salut urbà d'Espanya entre el juliol i desembre del 2003 va ser publicat l'any 2006²⁰. Es va observar una prescripció injustificada d'IBP en el 63,6% dels casos estudiats. També es van analitzar a part aquells casos en què els pacients utilitzaven AINE, ja que aquesta indicació suposava entre el 46 i el 60% del total i la prescripció d'IBP en aquest cas només era adequada en el 79,5% dels pacients.

En concret, un treball del CAP la Mina de Barcelona, que era un estudi descriptiu transversal sobre la gastroprotecció en 476 pacients tractats amb AINE, va obser-

var que aquesta medicació era inadequada en el 28,2% dels casos²¹. L'edat avançada era el factor principal de risc d'inadequació en la prescripció de gastroprotecció per AINE. Tots els pacients amb úlcera prèvia i que a més prenen AAS a dosis baixes rebien gastroprotecció, però en la meitat dels més grans de 65 anys que prenen corticoides orals i AAS a dosis baixes no se'ls havia prescrit gastroprotecció i en aquest cas sí que seria indicada. Així, doncs, aquest estudi va detectar una mala prescripció d'IBP tant per excés (un 12,8%) tot i ser menor que en els altres estudis, com per defecte (un 16%).

Un estudi més tardà, concretament de l'any 2015, de l'Hospital Universitario La Paz de Madrid fet amb 379 pacients, va observar que la majoria dels pacients (294 els quals representaven el 77,6% dels pacients) tenien prescrit un IBP. D'aquests, 143 havien iniciat el tractament amb IBP en l'admissió a l'hospital. En el 69,6% de casos la prescripció d'aquests fàrmacs era inapropiada. Principalment utilitzats en protocols quirúrgics i innecessaris per a la profilaxi d'úlcera d'estrès després de cirurgia sense risc de sagnat. També en cas de pacients polimedicats, però que no prenen fàrmacs que augmentessin el risc de gastrolesió²².

Cas pràctic a l'Hospital de Viladecans

La nostra investigació a l'hospital de Viladecans és un estudi transversal en el qual vam analitzar les prescripcions de 113 pacients. Els inhibidors de la bomba de protons que utilitza aquest centre sanitari són omeprazole de 20mg, per via oral i pantoprazole, 40mg, via parenteral.

El tall de la prevalença es va fer el 28 d'abril de l'any 2016 i el resultat van ser els següents:

- Del total de pacients estudiats, 97 tenien prescrit un IBP, que representa el 85,8% dels casos. Per tant, els 16 pacients restants representen un 14,2%.
- D'acord amb els criteris prèviament establerts quant a gastroprotecció, dels 97 pacients amb prescripció d'IBP, en 45 era adequada i en 52 era inadequada. Per tant, en un 46,4 dels casos l'ús d'un IBP estava justificat, però en el 53,6% restant no estava justificat. Dotze dels pacients en què la gastroprotecció no estava justificada tenien prescrit un AINE però a

demanda, només si el necessitaven, per tant, no necessitaven un inhibidor de la bomba de protons tot i tenir més de 65 anys.

Pel que fa als 16 pacients que no portaven IBP en la prescripció, el 50%, és a dir 8, sí que necessitaven gastroprotecció (un duia prescrita ranitidina). L'altra meitat no necessitava gastroprotecció, per tant, el fet de no tenir prescrit un IBP era correcte en el 50% dels casos. També hem de dir que un d'aquests vuit sense IBP i que no en necessitava portava, com en el cas anterior, ranitidina.

Discussió

Les indicacions dels IBP estan ben definides i en cas d'utilitzar un fàrmac dels anomenats gastrolesius hi ha uns factors de risc que s'han de tenir en compte per indicar-ne l'ús. Aquestes indicacions són les que s'haurien de seguir, ja que com la resta de fàrmacs, els IBP no estan exempts d'aspectes negatius i no se n'hauria de fer un ús indiscriminat ja que a la llarga poden ocasionar efectes adversos, alguns greus. Encara que molts d'aquests efectes no estiguin ben relacionats amb el consum crònic d'un IBP, necessitem més estudis per acabar de confirmar o descartar la dada.

En la bibliografia revisada podem veure que la hiperprescripció d'inhibidors de la bomba de protons és una realitat i que en gairebé tots els casos l'ús d'un IBP no està indicat en més del 50% dels pacients estudiats. A part, també cal destacar que, si bé en un percentatge baix, en alguns casos hi ha la necessitat d'utilitzar un IBP i no està prescrit.

Conclusions

Els IBP són un dels grups de fàrmacs més utilitzats. Dels medicaments antiulcerosos són l'alternativa que ha demostrat més eficàcia i seguretat. En concret, l'omeprazole és el medicament més consumit del mercat.

Sovint els IBP són considerats simples "protectors gàstrics" i això ha portat a pensar erròniament que són innocus i ha donat confiança per utilitzar-los, fins i tot indiscriminadament. Però hem vist que tenen efectes adversos prou greus per anar en compte, encara que no tots estiguin ben demostrats. També presenten interaccions amb altres fàrmacs.

En la revisió bibliogràfica i en el cas clínic veiem RNM(resultat clínic negatiu associat a la medicació) no és necessari en més del 50% de les prescripcions analitzades, però també necessari.

Cal destacar que la majoria d'aquests pacients són

persones d'edat avançada i polimedicats. L'edat és un factor de risc, però no l'únic i molt sovint se'ls prescriu un d'aquests fàrmacs tot i no tenir cap patologia ni prendre cap fàrmac que els pugui provocar una lesió gàstrica.

BIBLIOGRAFIA

1. MSSl. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultable a internet] 2014 gener. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes.htm>
2. Vallès R, Franzi A, Ferro J. Condiciones clínicas y terapéuticas que requieren gastroprotección. FMC [consultable a internet]. Elsevier; 2014;21(9):528–33. Disponible a: <http://www.fmc.es/es/condiciones-clinicas-terapeuticas-que-requieren/articulo/90358838/#.V5DkibiLTiU>
3. Álvarez Arroyo, Laura; Bellver Martínez, María; Calvo Pita, et al. Recomendaciones para la prescripción de los inhibidores de la bomba de protones en el medio ambulatorio. Servei de Salut de les Illes Balears [consultable a internet]. 2010;1–7. Disponible a: <http://www.ibsalut.es/ibsalut/>
4. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2013. 2014; Disponible a: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/InformeAnual2013/Informe_2013_SNS_WEB.pdf
5. Miñana Juan Simó. Utilización de medicamentos en España y en Europa. Elsevier. 2016;44(6).
6. De Coba C, Argüelles-Arias F, De Argila CM, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones : revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2016;108:207–224.
7. Consorci Sanitari de Barcelona. Protocol d'utilització dels inhibidors de la bomba de protons. 2008;1–6. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir3455/protocol_tractament_ibp_dreta.pdf
8. Carvajal A, Ortega S, Del Olmo L, Vidal X, Aguirre C, Ruiz B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and gastrointestinal bleeding: A case-control study. PLoS One. 2011;6(5):2–7.
9. Grupo de Trabajo Sector Zaragoza I SALUD. Gpc: Empleo De Los Inhibidores De La Bomba De Protones En La Prevención De Gastropatías Secundarias a Fármacos. GuiaSalud [consultable a internet]. 2012; Disponible a: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcoss_completa.pdf
10. Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, Hennessy S. Antidepressant-Warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. PLoS One. 2011;6(6):1–6.
11. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. AJM [consultable a internet]. Elsevier Inc.; 2009;122(10):896–903. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amj-med.2009.04.014>
12. Jahreskog M. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled , randomised clinical trial conditions : data from the SOPRAN and LOTUS studies. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 1162–1174
13. Madrdejós R. Inhibidors de la bomba de protons i el balanç risc/benefici. Bit. 2013;24(2):7–11.
14. Esplugues J V, Martí-cabrera M. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. Med Clin (Barc) [consultable a internet]. Elsevier; 2006;127(20):790–5. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1157/13095825>
15. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;9(11).
16. AEMPS. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (ibp). 2011;1–3.
17. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors : what the clinician needs to know. Ther Adv Gastroenterol (2012) 5(4) 219 –232
18. Franzi Siso, Alicia. Bejerano Romero, Ferran. Ferro Rivera, Juan José. et al. Bases científiques emprades en l'EOPF de medicina familiar i comunitària. Argumentari d'antiulcerosos. [consultable a internet]2015; Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/farmacia.htm>
19. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007;83:66–68.
20. Lunar CDB, Novo S, Díaz EL, Fort MAS. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Rev clínica española [consultable a internet]. Elsevier; 2006;206(6):266–70. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1157/13088585>
21. Carrillo Santiesteve P, Amado Guirado E, de la Fuente Cadenas JA, Pujol Ribera E, Tajada C, Calvet S, et al. Adecuación de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección en atención primaria. Atención Primaria [consultable a internet]. 2008 Nov; 40(11):559–64. Disponible a: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656708750054>
22. Villamañán E, Ruano M, Lara C, Suárez-de-parga JM, Armada E, Álvarez-sala R, et al. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2015;107:652–8.

DOCÈNCIA

La Facultat de farmàcia ha canviat de nom

J. Boatella, Universitat de Barcelona

Fa poc i de forma relativament discreta, s'ha produït un fet important per a la història de la nostra facultat. Efectivament, mitjançant una ordre del Departament d'Empresa i Coneixement de la Generalitat de Catalunya¹ i a petició de la Universitat de Barcelona, la Facultat de Farmàcia ha canviat de denominació oficial i ha passat a dir-se Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació.

La Facultat de Farmàcia ha canviat de denominació oficial i ha passat a dir-se Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

”

Aparentment, aquesta modificació pot sorprendre i ser objecte de polèmica al voltant de la justificació i la idoneïtat del nom, tant des del punt de vista acadèmic com del professional. De fet, des molt antic farmàcia i alimentació han tingut una

relació estreta, concretada formalment amb l'aparició de l'assignatura de bromatologia en el pla d'estudis de llicenciatura del 1935. No obstant això, des d'aleshores l'evolució posterior d'aquests dos àmbits va portar a una situació complexa derivada de la indefinició del terme (bromatologia) i de l'aparició de noves titulacions i àmbits professionals directament relacionats amb els aliments. Malgrat això i en qualsevol cas, és cert que el món de la Farmàcia ha tingut un paper fonamental en el desenvolupament d'aquests últims en el nostre país.

Avanço, però, que fonamentalment, el canvi de nom de la facultat és fruit de la necessitat d'adequar les organitzacions al temps actual, a l'evolució del sistema universitari i al debat que s'ha produït en l'àmbit polític i acadèmic, però en general és externa als interessos i a la visió que se'n pugui tenir en àmbits professionals.

Antecedents

Fa unes dècades, la transformació que es produeix en les societats desenvolupades ha comportat l'obertura d'un debat molt profund a l'entorn del paper de les universitats. Com a conseqüència, s'han generat nombrosos informes alguns dels quals en el seu moment i després, van tenir un impacte molt notable. En són exemples els informes Delors (1996), Attali (1997), Dearing (1997), la Declaració de la Sorbona (1998), la de Bolonya (1999) i, a Espanya, l'anomenat Informe Universidad 2000 (conegut com Informe Bricall). El rigor i l'evidència d'aquests documents i les propostes que feien van ser realment transcendents i van generar un procés de reforma de l'ensenyament superior a tot Europa, assumit amb més o menys intensitat per les autoritats polítiques i acadèmiques dels diferents països i també pels membres de la comunitat universitària.

Així, doncs, es varen posar en marxa diferents processos de reforma de tipus legislatiu que en el nostre país es concretaren en la publicació de la llei d'ordenació universitària (LOU), l'any 2001, que substituïria la llei de reforma universitària, del 1987 (LRU). Aviat va ser l'hora d'adequar els reglaments de les universitats a aquestes noves normatives i la de Barcelona, l'any 2003, va aprovar el seu Estatut.

Semblava que el procés d'adequació havia culminat, però no era realment així. S'havien adequat el marc i les estructures, però encara no havien entrat en la reforma aspectes que ja semblaven evidents per a molts com la importància de la creació de capital humà, la necessitat d'aplicar millores en processos, de dimensionar estructures, d'assumir els principis de qualitat de forma col·lectiva i individual, de retre comptes a la societat, la importància de la internacionalització, etc., aspectes que el món empresarial ja havia assumit i implantat, integrats alguns en el con-

cepte de la qualitat total (TQM).

El Ministeri d'Educació va publicar un informe titulat "Estrategia Universidad 2015. Contribución de las universidades al progreso socioeconómico español 2010-2015" amb la finalitat d'impulsar les millores, incrementar la dimensió social i facilitar que el coneixement s'orienti cap al progrés, el benestar i la competitivitat, que obri un procés dinàmic i participatiu i que sigui un camí per modernitzar la universitat espanyola. Aquest informe ja fa referència, entre altres, a la importància que han de tenir les fusions de centres i departaments i la creació de campus d'excel·lència².

De fet, l'esclat de la crisi econòmica que es produí a partir de l'any 2008, va afavorir que el procés de reforma d'estructures universitàries s'accelerés quant a l'aplicació de la millora pendent, però al mateix temps, van irrompre amb molta força els conceptes de racionalització organitzativa i d'optimització de recursos. En aquest sentit, el mateix any 2008 va sortir publicat el *Llibre blanc de la Universitat de Catalunya*. Estratègies i projectes, que va elaborar l'Associació Catalana d'Universitats Públiques (ACUP) i que proposa un model fonamentat en sis aspectes per a la universitat catalana (taula 1)³.

Taula 1. Elements del model d'universitat proposat per l'ACUP, l'any 2008²

1) compromesa amb la societat, els valors democràtics i la cultura catalana

2) amb una formació de qualitat, centrada en els estudiants i integrada en l'EEES(*)

3) intensiva en recerca i en el centre del sistema científic, tecnològic i cultural

4) com a motor de desenvolupament, innovació i benestar

5) europea amb vocació global

6) al servei de les persones que generi equitat i oportunitats de progrés

basada en:

a) polítiques de personal àgils, encaminades a formar el talent i la confiança

b) una àmplia autonomia institucional i un robust sistema de retre comptes

c) un bon sistema de governança i una gestió eficient

d) un model de finançament adequat i basat en objectius i projectes

No cal destacar el fet de que tots els aspectes que apareixen en la taula 1 eren, si no desconeguts, escassament incorporats al discurs de la vida acadèmica habitual de fa pocs anys. En definitiva, aquest document proposa un total de 64 estratègies (seguides de les corresponents propostes) i una, la número 50, fa referència a la necessitat de "Centralitzar funcions estratègiques i descentralitzar funcions operatives".

La nova denominació uneix els àmbits de la nutrició i de ciències de l'alimentació al de farmàcia

El canvi en profunditat. És justament en aquest aspecte en què caldria situar, en un context global de canvi, la justificació del procés que ha portat a modificar el nom de la facultat.

En aquesta línia, el mateix any 2008, la UB va elaborar el pla marc UB horitzó 2020⁴, en què en l'apartat "Acompanyar la transformació", fa referència a la necessitat "d'incentivar l'agrupació voluntària de centres i departaments, generar complicitats i sinèrgies i promoure la interdisciplinarietat". Feia uns anys que el concepte d'interdisciplinarietat era objecte d'una atenció especial en ser identificat com un element imprescindible per millorar la qualitat docent i investigadora de la universitat.

Ja en una època més acostada, un informe de la comissió per a la reforma de l'Estatut de la UB, de l'any 2013, deia que: "L'Estatut ha d'apostar per un model de facultats que desenvolupin les seves competències de manera concurrent i diferenciada (no duplicada) amb els departaments. En una línia de modernització de la institució i en sintonia amb els models europeus del nostre entorn cultural i la política d'internacionalització de la UB, cal plantejar-se una reorganització o racionalització de les unitats acadèmiques actuals que inclogui una reducció possibilista i significativa —que no dràstica— de l'actual nombre de facultats i departaments de la Universitat. Aquesta

racionalització s'ha d'orientar sempre al servei d'una nova estructura acadèmica, de recerca i administrativa de la institució, fent un seguiment de diversos criteris cumulatiu (massa crítica, afinitat d'àrees i titulacions, ubicació territorial).

Finalment, el 2015 es va fer pública la "Proposta de reforma d'estructures acadèmiques i d'organització administrativa"⁵, que incorporava aquests principis i que el consell de govern va aprovar (20 d'abril de 2015) i el consell social (el 29 d'abril de 2015)⁶

La reforma organitzativa

La reforma de les estructures organitzatives que s'ha produït al si de la Universitat de Barcelona té uns objectius ambiciosos i afecta, fonamentalment la reducció del nombre de departaments i facultats que era de 106 i 18 respectivament, alhora que modifica l'estructura administrativa i, en conseqüència, alguns processos de gestió.

La reducció en el nombre de centres ha estat un procés complicat i gens fàcil atès que les facultats han representat (i representen) un referent important marcat per les especificitats docents (titulacions impartides), de recerca i professionals i per això, la majoria de centres volien mantenir la identitat.

La proposta finalment aprovada diu: "es plantegen diferents agrupacions de centres, fonamentades en les relacions acadèmiques i que, en funció d'un principi de flexibilitat, permeten donar solucions diferents a realitats i problemàtiques diferents:

Pel que fa a l'àmbit de la salut, la proposta és agrupar els centres actuals de medicina, d'infermeria (que inclou l'ensenyament de podologia) i d'odontologia en una gran Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, integrada per les UFR de Medicina Clínic i Medicina Bellvitge, l'Escola d'Infermeria, l'Escola d'Odontologia i l'Escola de Podologia".

Per a la Facultat de Farmàcia, el dilema plantejat va ser novament (cal fer èmfasi en aquest aspecte ja que el debat sobre aquest punt és important i no resolt) transcendent: o integrar-se en un centre de Medicina i Ciències de la Salut o preservar el caràcter separat que tenia ja que no era objecte de cap fusió.

D'aquesta "gran" facultat en queda doncs exclosa la de Farmàcia que manté el caràcter individual, però destaca la responsabilitat sobre els ensenyaments de grau (nutrició humana i dietètica i de ciència i tecnologia dels aliments i la doble titulació en farmàcia i nutrició humana i dietètica) i màster, part de la recerca relacionada amb aquest àmbit i també per raó de l'existència d'un campus específic d'aquests àmbits al recinte de Torribera de Santa Coloma de Gramenet en el qual ja s'imparteixen aquestes titulacions. És per aquest motiu pel qual adopta la denominació de Farmàcia i Alimentació i la Facultat, té ara dos campus d'actuació: un a Pedralbes i l'altre a Torribera.

Segons dades del 2012-13⁵, la Facultat de Farmàcia estava constituïda per 250 professors (equivalent de temps complet), 95 membres del col·lectiu de personal d'administració i serveis, 3.120 estudiants, impartia 17 titulacions (grau i màster) i generà uns ingressos per recerca i transferència de prop de 6 milions i mig d'euros. El nombre d'individus (professors, personal d'administració i serveis, investigadors en

Taula 2. Origen i denominació actual dels nous departaments de la Facultat de Farmàcia⁶

Bioquímica i biologia molecular	
	Bioquímica i fisiologia
Fisiologia	
Farmàcia i tecnologia farmacèutica	
Fisicoquímica	Farmàcia i tecnologia farmacèutica i fisicoquímica
Farmacologia i química terapèutica	Farmacologia, toxicologia i química terapèutica
Nutrició i bromatologia	Nutrició, ciències de l'alimentació i gastronomia
Productes naturals, biologia vegetal i edafologia	Biologia, sanitat i medi ambient
Microbiologia i parasitologia sanitàries	

formació i estudiants) representava el 6,8% de tota la comunitat universitària de la UB i en la qual ocupava el número 5. Òbviament aquest valor no s'ha vist afectat per aquesta modificació.

Quan als departaments, la taula 2 presenta el resultat de la nova estructura departamental de la Facultat de Farmàcia, resultat del procés de fusió o reestructuració de l'anterior.

A banda de la reducció del nombre de departaments, cal fer un comentari específic del de nutrició, ciències de l'alimentació i gastronomia. D'una banda, perquè formalment aquest nou departament té la seu a Torribera i un caràcter transversal ja que agrupa professorat de diferents àrees de coneixement que imparteixen docència o fan recerca en aquest centre. D'una altra, perquè en la denominació hi apareix el concepte de gastronomia, nou en el vocabulari universitari que també s'ha convertit en estratègic en el campus de l'alimentació.

En conseqüència, l'ordre del Departament d'Empresa i Coneixement¹, justifica el canvi de denominació en el següents trefes: *"La Universitat de Barcelona ha sol·licitat el canvi de denominació de la Facultat de Farmàcia per tal que passi a denominar-se Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, amb la finalitat que la denominació del centre visualitzi clarament el doble vessant de la Facultat, el medicament i l'aliment, per tal d'assegurar l'existència d'una nova àrea acadèmica, especialitzada en l'alimentació"*

És una bona oportunitat per potenciar la interrelació entre aquests camps tant des d'un punt de vista acadèmic, com de recerca i professional ”

Comentaris finals

1. En el fons de la reforma hi ha plantejat el repte que representa superar l'excessiva compartimentació de la institució i permetre una estructura més àgil i flexible. Sembla que el model "tradicional" definit pel binomi facultat-professió ha perdut vigència i en alguns països europeus fins i tot els departaments ja es corresponen al que fins ara enteníem com a centres.

2. Reapareix la necessitat d'orientar les reformes cap a la constitució d'estructures transversals que permetin l'enriquiment conceptual, la col·laboració i l'optimització de recursos. De fet, ja en la dècada dels anys 90 s'havia plantejat aquesta qüestió, amb la creació de les divisions a la UB (Divisió de Ciències de la Salut en el nostre cas), si bé que de forma fallida.

En aquest sentit i de cara al futur, sí que cal que la Facultat estigui alerta

ja que aquí rau el principal risc de supervivència. La preservació d'una identitat portada al límit pot comportar un aïllament del conjunt i en moments de crisi aquest aïllament pot ser molt negatiu i contrari a la tendència que sembla adequada.

3) La nova denominació afegeix, o millor, uneix, els àmbits de la nutrició i de ciències de l'alimentació al de la farmàcia. També d'aquesta forma justifica una certa "agrupació" en la línia de la reforma. És una bona oportunitat precisament per potenciar la interrelació entre aquests camps tant des d'un punt de vista acadèmic, com de recerca i professional.

BIBLIOGRAFIA

1. ORDRE EMC/184/2016, de 4 de juliol, per la qual s'autoritza el canvi de denominació de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, que passa a denominar-se Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Departament d'Empresa i Coneixement.
2. Estrategia Universidad 2015. Contribución de las universidades al progreso socioeconómico español (2010) Minsiterio de Educación. Madrid. http://www.uab.cat/doc/DOC_cei_estrategia2015_edicio2011
3. Llibre blanc de la Universitat de Catalunya. Estratègies i projectes per a la Universitat catalana (2008). Associació Catalana d'Universitats Públiques (ACUP). Barcelona. <http://www.acup.cat/sites/default/files/lilibre-blanc.pdf>

4. Universitat de Barcelona (2008) Pla marc. UB Horitzó. 2020. Barcelona. http://www.ub.edu/horitzo2020/docs/pla_marc_ub_horitzo2020.pdf
5. Universitat de Barcelona (2015). Proposta de reforma d'estructures acadèmiques i d'administració organitzativa. Barcelona. http://www.ub.edu/web/ub/galleries/documents/sites/reforma/proyecto_feb-2015.pdf
6. Universitat de Barcelona. Acords del Consell de Govern de 20 d'abril (2015). Barcelona. <http://www.ub.edu/web/ub/galleries/documents/sites/reforma/acords-reformaCG200515.pdf>

SALUT PÚBLICA

Els brots de botulisme a Catalunya

F. Parrilla, farmacèutic, doctor en Salut Pública, Departament de Salut

Les malalties transmeses pels aliments també anomenades toxiinfeccions alimentàries (TIA) són malalties produïdes per la ingesta d'aliments contaminats amb microorganismes, toxines microbianes o toxines químiques¹ (veure taula 1). Les TIA es fan aparents com un procés agut amb simptomatologia gastrointestinal o neurològica després de la ingesta d'un aliment contaminat¹ (veure taula 2).

Igual que a molts països desenvolupats, a Catalunya aquestes malalties constitueixen encara un problema important de salut pública ja que el nombre de brots no disminueix^{2,3} (veure gràfica 1), amb una taxa d'incidència d'un cas per cada 100.000 habitants i amb un nombre important de persones hospitalitzades. En alguns casos greus, poden provocar la mort de les persones afectades^{2,3} (veure taula 3).

Les toxiinfeccions alimentàries apareixen en forma de brots epidèmics (dos o més casos), majoritàriament associats amb l'àmbit familiar (consum d'aliments a casa) o amb l'àmbit de la restauració, i per tant, al final de la cadena alimentària, a prop del consumidor final^{3,4} (veure taula 4).

Amb els objectius de garantir la seguretat alimentària i evitar l'aparició de nous casos, els brots de toxiinfeccions alimentàries són objecte de declaració

obligatòria i urgent i en el cas d'agents infecciosos que provoquen malalties greus (botulisme o gastroenteritis per E. coli O157:H7), un únic cas ja justifica iniciar una investigació epidemiològica¹.

El botulisme

Clostridium botulinum és l'agent causal del botulisme, malaltia provocada pel consum d'aliments contaminats amb la toxina que produeix aquest bacteri. *Clostridium botulinum* és un bacil grampositiu que forma espores relativament sensibles a la calor que s'inactiven per l'escalfament a 80°C durant 10 minuts o amb un procés equivalent⁵, que sobreviu en condicions d'absència d'oxigen i poca acidesa i que produeix fins a set tipus de toxines botulíniques diferents, de la A fins a la G. Els tipus A, B, E i F estan associats al botulisme humà i els tipus C i D s'associen al botulisme animal. Les toxines botulíniques són neurotòxiques i actuen bloquejant l'alliberació de l'acetilcolina i provocant paràlisi progressiva de la musculatura estriada, paràlisi flàccida i alteracions parasimpàtiques¹. La dosi letal per a l'ésser humà és de 0,1 a 0,3 µg¹.

El botulisme apareix quan les espores present en els aliments germinen i es produeix el creixement bacterià i l'alliberació de les toxines, tot plegat en unes condicions ambientals favorables de concentracions

Gràfica 1. Nombre de brots transmesos pels aliments a Catalunya. 2013-1996^{2,3}



Font: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública

baixes de sucres, sal i ph, i una temperatura de 30°C⁶. Després d'un període d'incubació de 6-18 hores, el botulisme comença amb un quadre clínic de debilitat, cansament i mareig. En una tercera part dels casos, també apareix un quadre gastrointestinal de nàusees i vòmits. A continuació es produeix la interrupció col·lègica que produeix sequedat de boca i faringe, la qual persisteix encara que s'ingereixin líquids, i pot provocar mal de gola. Pel mateix mecanisme pot produir constipació, ili abdominal i retenció urinària. Posteriorment, apareixen símptomes com diplopia, visió borrosa, fotofòbia, disfonia, disàrtria, disfàgia i paràlisi flàccida de les extremitats i de la musculatura respiratòria, que pot arribar a produir aturada respiratòria i

mort en el 10-20% dels casos. El pacient està conscient, orientat, sense febre, amb hipotensió postural i midriasi¹.

El tractament prioritari consisteix a corregir la insuficiència respiratòria i l'ili. El tractament específic es fa amb l'administració de sèrum antitoxinàtic polivalent (A, B, E) tant aviat com sigui possible, encara que sigui tardanament ja que la toxina persisteix a la sang 30 dies. El tractament antibiòtic no és un tractament primari de la malaltia¹.

Descripció dels brots de botulisme a Catalunya

Els brots de botulisme acostumen a afectar un nombre reduït d'individus ja que aquesta malaltia s'associa

Taula 1. Classificació de les toxiinfeccions alimentàries segons etiologia¹

ETIOLOGIA INFECCIOSA	Síndrome o patologia
Microorganismes invasors	
Salmonella entèrica Campylobacter jejuni Escherichia coli enteroinvasiva Yersinia enterocolítica Vibrio parahaemolyticus	Causen gastroenteritis, la diarrea n'és el signe clínic predominant, que pot arribar a ser sanguinolenta. Sovint s'associa a dolor abdominal i febre.
Norovirus Altres caliciviruses Rotavirus Astrovirus	Causen un quadre amb predomini de nàusees i vòmits associats a diarrea, febrícula i dolor abdominal de curta duració.
Cryptosporidium Isospora Entamoeba histolytica Balantidium coli	Segons l'agent, es pot manifestar com un quadre de diarrea indiferenciada fins a una síndrome disenterica amb mucositat, sang i tenesme.
Giardia duodenalis ¹	Nàusees, flatulència i diarrea
Microorganismes toxigènics	
Staphylococcus aureus Clostridium perfringens Bacillus cereus Vibrio cholerae O1, O139 Escherichia coli toxigèniques Clostridium botulinum	Nàusees i vòmits Diarrea Nàusees i vòmits. Diarrea Diarrea aquosa intensa (còlera) Diarrea aquosa intensa (coleriforme) Botulisme
ETIOLOGIA NO INFECCIOSA²	Síndrome o patologia
Tòxics animals	
Peix • Escambratoxina • Ciguatoxina	Síndrome histamínica Síndrome neurològica
Marisc: (microplàncton)	Síndrome neurològica
Tòxics vegetals	
Bolets verinosos Altres vegetals	Síndrome muscarínica, atropínica, fal·loídínica
Micotoxines	Síndrome ergòtica, nefrotoxicitat, hepatotoxicitat

1. El mecanisme patogènic de Giardia duodenalis no és invasor i es desconeix.
2. Aquest grup de TIA es podria anomenar amb tota propietat "intoxicacions alimentàries" perquè no tenen origen microbià i estan produïdes per tòxics naturals o incorporats accidentalment. No donen lloc a quadre clínic d'enteritis, sinó a processos hematològics, renals o hepàtics de gravetat diversa.

Taula 2. Principals característiques clíniques de les toxiinfeccions alimentàries d'origen infeccios¹

Síntomes	Període d'incubació	Agents possibles
Nàusees i vòmits	< 6 h	Staphylococcus aureus Bacillus cereus
Dolor abdominal i diarrea	8-16 h	Clostridium perfringens Bacillus cereus
Febre, dolor abdominal i diarrea (sang en formes greus)	16-48 h	Salmonella Shigella Campylobacter Vibrio parahaemolyticus Listeria monocytogenes Escherichia coli enteroinvasiva
Diarrea, dolor abdominal i febre (sang en formes greus). Hi ha formes amb dolor abdominal sense diarrea (pseudoapendicitis)	48-120 h	Yersinia enterocolítica
Diarrea, sovint amb sang i sense febre	72-120 h	Escherichia coli O157:H7
Diarrea aquosa i dolor abdominal	16-72 h	Escherichia coli enterotoxigènica Vibrio parahaemolyticus Vibrio cholerae no O1, O139 Campylobacter Salmonella Shigella
Vòmits i diarrea sense sang	24-48 h	Calicivirus (Norovirus, Sapovirus)
Paràlisi flàccida associada a Nàusees, vòmits i diarrea	18-36 h	Clostridium botulinum

amb l'elaboració de conserves casolanes en què no hi ha màquines precises que controlen els factors de temps i temperatura ni protocols d'actuació⁶. En la indústria, l'aparició d'un brot de botulisme és molt poc freqüent ja que els processos de producció i conservació dels aliments estan controlats i protocol·litzats^{5,6}.

El botulisme és una malaltia poc freqüent a casa nostra (veure taula 5), que sortosament no ha provocat cap cas letal a Catalunya des que hi ha registre d'aquestes dades. A Catalunya es van notificar dos brots de botulisme en el període 1983-1990⁷ i tres brots en el període 1991-2003¹. Als darrers anys, s'han notificat tres brots, el 2011, a la ciutat de Barcelona, amb un total de nou persones afectades⁶; i un brot el 2016, a la ciutat de Palafrugell^{8,9}, amb un total de

dues persones afectades. D'aquests quatre brots cal destacar que el segon, del 2011, va estat causat pel *clostridium baratii*, microorganisme que s'havia descrit com a agent causal de casos esporàdics de botulisme, però mai com a responsable d'un brot⁶; i el brot del 2016 que ha estat el primer brot de botulisme que es produeix a Catalunya associat a un aliment industrial (veure taula 6). A continuació descriuem aquests quatre brots⁶⁻⁸:

Brot 1. El dia 13 de setembre del 2011, apareixen dos casos de botulisme en una família de quatre membres. Es tracta de pare i fill: el pare, de 50 anys, comença amb simptomatologia el 07/09/2011, i el fill, de 12 anys, comença a trobar-se malament el dia 11/09/2011. Ambdós casos presenten un quadre si-

Taula 3. Dades epidemiològiques dels brots de les malalties transmeses pels aliments a Catalunya. 2013-1992^{2,3} (elaboració pròpia)

Any	Nombre de brots	Nombre de casos	Taxa d'incidència per 100.000 habitants	Nombre d'ingressos hospitalaris	Nombre de defuncions
1992	103	1.624	1,7	155	0
1993	126	1.817	2,1	119	0
1994	95	1.168	1,5	114	1
1995	99	1.468	1,6	146	1
1996	119	1.793	1,9	79	1
1997	100	1.167	1,6	69	0
1998	119	1.874	1,9	142	0
1999	136	1.716	2,1	130	22
2000	110	1.884	1,7	88	0
2001	150	2.281	2,3	155	0
2002	162	3.827	2,4	267	0
2003	147	1.660	2,1	267	11
2004	185	1.437	2,7	154	0
2005	175	2.032	2,5	108	0
2006	122	1.720	1,7	83	13
2007	91	1.606	1,2	69	0
2008	101	1.774	1,4	36	0
2009	68	1.100	0,91	35	0
2010	69	1.418	0,92	25	0
2011	103	1.058	1,3	74	1
2012	67	724	0,9	54	0
2013	79	700	1,05	48	0

Font: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública.

(1) Salmonella enteritidis (BEC extraordinari 3r trimestre de 2004).

(2) Salmonella enteritidis (BEC extraordinari 2n trimestre de 2000).

(3) Amanita phalloides (BEC extraordinari 1r trimestre de 2008).

Taula 4. Malalties transmeses pels aliments. Distribució segons l'àmbit de producció. Anys 2009-2013³

ÀMBIT	2009		2010		2011		2012		2013	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hosteleria	26	38,23	29	42,02	45	43,70	27	40,3	33	41,8
Familiar	16	23,57	22	31,88	34	33,01	27	40,3	32	40,5
Botigues	3	4,41	0	0	3	2,91	4	6	5	6,3
Pastisseria o forn	1	1,47	2	2,90	1	0,97	1	1,5	1	1,3
Escola	11	16,18	5	7,25	3	2,91	3	4,5	0	0
Casa de colònies o càmping	3	4,41	5	7,25	6	5,83	2	3	1	1,3
Geriàtric	3	4,41	2	2,9	0	0	1	1,5	2	2,5
Comunitari	3	4,41	2	2,9	5	4,85	1	1,5	3	3,8
Laboral	0	2	0	0	1	0,97	0	0	0	0
Altres	2	2,94	2	2,9	5	4,85	1	1,5	2	2,5
TOTAL	68	100	69	100	103	100	67	100	79	100

Font: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública.

milar caracteritzat per diplopia, disàrtria i sensació de llengua inflada. Els dos pacients són ingressats a l'hospital on reben toxina botulínica. La seva evolució clínica és prou bona: el fill rep l'alta el 22/09/2011, i el pare, el dissabte 24/09/2011. En cap moment no requereixen ventilació mecànica. El principal aliment sospitós és un paté casolà compartit en el sopar del dia 05/09/2011. Aquest aliment l'havia elaborat la mare a base d'olives i tonyina i guardat en pots de conserva uns mesos abans. Tant en el pare com en el fill es va poder confirmar la malaltia de botulisme per neurotoxina A per PCR.

Brot 2. Amb només una setmana de diferència, l'Hospital del Mar notificava cinc casos amb diagnòstic clínic de botulisme. Es tractava d'una família d'origen xilè, un matrimoni i dues filles, i el xicot d'una de les filles. Pel que fa a àpats en comú ingerits, només van compartir el dinar del diumenge 18/09/2011. El dilluns 19/09/2011 tots presenten una simptomatologia similar: dolor abdominal, nàusees, mal de cap i boca seca. A partir del dia 20/09/2011 es presenten esglaonadament a urgències amb símptomes com debilitat generalitzada, ptosi palpebral i dispnea. Tots requereixen ventilació mecànica a causa de la important depressió respiratòria que presenten. Se'ls administra tres dosis

d'antitoxina, A, B i E. Tot i així, la paràlisi continua evolucionant. Se'ls pren mostra de sang i femtes abans de l'administració del tractament. Dels cinc casos, tres obtenen resultat positiu en el bioassaig en ratolins i en dos es detecta *Clostridium baratii*, productor de la toxina F a les femtes. Tots van ser donats d'alta al cap de tres setmanes de la data d'ingrés aproximadament. No es va poder determinar l'aliment origen del brot.

Brot 3. El 27 de desembre del 2011, es donen dos casos de botulisme. Es tracta d'un home i d'una dona que van compartir només un àpat el dia 20 de desembre. Ambdós presenten un quadre molt similar caracteritzat per símptomes gastrointestinals, malestar general, que després es complica amb diplopia, disàrtria i dificultat de deglució. La dona comença a presentar símptomes el dia 21/12/2011 i l'home el dia 22/12/2011. Els dos casos ingressen i reben antitoxina trivalent. Ambdós pacients s'estan ingressats més d'un mes, els primers dies, a l'UCI, i l'home requereix ventilació mecànica. Ambdós evolucionen favorablement i se'ls dona l'alta el 25 de gener i el 2 de febrer. El diagnòstic es pot confirmar, en un cas per la tècnica del bioassaig en ratolins, tot i això no és possible concretar quin tipus de botulisme ni de toxina ha provocat la malaltia.

Taula 5. Notificació de casos i taxes d'incidència (TI) per 100.000 habitants, pel període 2006-2013 (elaboració pròpia).

PAÍS	DADES	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Catalunya ¹	Casos	0	0	1	0	0	8	2	0
	TI	0	0	0,014	0	0	0,110	0,026	0
Espanya ²	Casos	4	7	6	13	8	12	9	7
	TI	0,009	0,015	0,013	0,030	0,020	0,030	0,020	0,015
UE ³	Casos	104	129	112	132	102	115	72	
	TI	0,020	0,030	0,020	0,030	0,020	0,020	0,010	

Fons: 1. Informe de les zoonosis transmeses pels aliments i de la resistència antimicrobiana a Catalunya 2011-2013; 2. Institut de Salut Carlos III; 3. ECDC

Taula 6. Dades epidemiològiques dels darrers quatre brots de botulisme notificats a Catalunya. 2011-2016 (elaboració pròpia).

Any	N casos	Data ingesta	Tipus aliment	Data inici símptomes	Data alta hospital	Ventilació mecànica	Neurotoxina
2011	2	05/09/11	Casolà (paté)	Del 7 a l'11 de setembre	Del 22 al 24 de setembre	NO	A c. botulinum
2011	5	18/09/11	Casolà (?)	19/09/11	Tres setmanes després	Sí (5 casos)	F c. baratii
2011	2	20/12/11	Casolà (paté)	Del 21 al 22 de desembre	Del 25 gener al 2 de febrer	Sí (1 cas)	?
2016	2	27/06/16	Industrial (mongetes blanques)	27/06/16	12 d'agost	Sí	?

L'exposició a aquesta infecció va ser un paté que havia elaborat a França, de manera casolana, un amic del malalt. El paté estava fet amb fetge d'ànec, sal i pebre, i es va repartir i conservar en pots de vidre. Atès que el paté va ser consumit completament, no va ser possible analitzar cap mostra d'aliment.

Brot 4. Dos dels nou bombers de la Generalitat de Catalunya adscrits al Parc de Palafrugell que van menjar plegats el dilluns dia 29/06/2016 van emmalaltir després de compartir un àpat comú format per amanida a base de tomàquet, ceba, bacallà, pebrot vermell fresc i mongetes blanques en conserva i postres. Les anàlisis posteriors van detectar la toxina botulínica en les mongetes blanques, marca Bonpreu, lot L-146-16, envasades per Hnos. Cuevas SA (La Rioja), amb data de consum preferent 31/12/2021. El mateix dilluns a la nit tots dos individus inicien simptomatologia, amb malestar general, vòmits, visió doble, dificultat respiratòria i fotofòbia i el dimarts 30/06/2016 ingressen a la UCI de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, de Girona, en estat greu i pronòstic reservat. Els pacients van rebre el sèrum antibotulínic, van requerir ventilació mecànica i un va ser donat d'alta, el 12 d'agost.

Les autoritats sanitàries de La Rioja van iniciar la investigació epidemiològica i van determinar la retirada definitiva de la venda dels lots L-146-16, L-151-16, L-158-16, L-168-16 i L-176-16 dels envasos de vidre de 400 gr. de la mongeta blanca cuita de les marques

Bon preu, IFA Eliges, Condis i El cultivador, envasat per Hnos. Cuevas SA, a més de descartar el bacallà esqueixat dessalat com a origen del brot.

Conclusió

El control de qualsevol TIA passa per saber la seva incidència, estudiar els aliments sospitosos i la confirmació dels brots. La declaració obligatòria i urgent de tots els brots és una eina imprescindible per garantir aquest control, el diagnòstic ràpid i el tractament, sobretot en certes malalties com el botulisme, que poden provocar, si no es diagnostica amb rapidesa, la mort de les persones intoxicades, motiu pel qual cal iniciar immediatament l'estudi epidemiològic del brot.

En el cas del botulisme, la població hauria de ser informada per evitar certs perills que poden facilitar l'aparició d'un brot com per exemple evitar el consum de conserves casolanes o, en tot cas, elaborar-les d'acord amb unes condicions de temperatura i pressió molt acurades a més de tenir eines validades per preparar-les i rebutjar qualsevol conserva (casolana o industrial) que faci mala olor o que l'envàs estigui inflat, per acumulació de gasos.

A més, pel que fa als processos industrials d'elaboració i conservació d'aliments cal seguir les bones pràctiques d'higiene (BPH) i les bones pràctiques de fabricació (BPF), i dedicar una atenció especial a la formulació (recepta), al processament tèrmic, a la temperatura d'emmagatzematge i a la vida útil de l'aliment.

BIBLIOGRAFIA

1. Departament de Salut. Guia per a la prevenció i el control de les toxiinfeccions alimentàries 2a ed. Quaderns de salut pública 5. Barcelona. Juliol de 2006. 284p.
2. Agència de Salut Pública de Catalunya. Informe de les zoonosis transmeses pels aliments i de la resistència antimicrobiana a Catalunya 2011-2013. Febrer de 2016. 109p.
3. Agència de Salut Pública de Catalunya. Memòria anual sobre la situació de la seguretat alimentària a Catalunya, 2013. Juliol de 2015. 189p.
4. Agència de Salut Pública de Catalunya. Pla de seguretat alimentària de Catalunya 2012-2016. 68p.
5. EFSA. Opinió del Grup Científic de Perills Biològics sobre la sol·licitud de la Comissió amb relació a *Clostridium* spp als productes alimentaris. EFSA-Q-204-009. 9-10 de març de 2005. [Accés 14/07/2016]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir2949/doc4473.html>
6. Agència de Salut Pública de Barcelona. La salut a Barcelona 2011. Gener 2013. 89p.
7. Departament de Salut. Guia per a la prevenció i el control de les toxiinfeccions alimentàries 1a ed. Quaderns de salut pública 5. Barcelona. Maig de 2002. 115p.
8. Departament de salut. Notes de premsa dels dies 29 de juny, 4 i 5 de juliol de 2016. [Accés 14/07/2016]. Disponible a: http://premsa.gencat.cat/pres_fsvp/AppJava/notapremsavw/list.do?pageCount=1&departament=9&canal=10&esPortalBloc=si&idioma=0
9. AECOSAN. Intoxicació botulínica a Catalunya. 5 de juliol de 2016. [Accés 14/07/2016]. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/alubia_blanca.shtml

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de

SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Antoni de Paula Novellas i Roig

(Barcelona, 1879-1951)

El personatge. Novellas fou un personatge erudit, estudiós i amb grans coneixements sobre diferents branques del saber que va reunir una important biblioteca amb exemplars de gran interès històric i també un petit museu. Entregat plenament a la professió sempre va gaudir d'un gran prestigi entre els seus companys. Va casar amb Carme Folguera i Sivilla, germana d'Antoni, arquitecte modernista que s'encarregà de la decoració de l'oficina de farmàcia de la rambla de Catalunya.



El farmacèutic. Llicenciat en farmàcia l'any 1901, de seguida exercí la professió a la oficina situada a la rambla de Catalunya, número 77, de Barcelona. L'any 27 traspassà el negoci a la família Bolòs i obrí un laboratori a l'avinguda Catorze d'abril, 456, i després de la guerra al carrer Bruc núm. 172 (Laboratorio Novellas). Fou col·laborador habitual del "Boletín Farmacèutic" i de "Farmàcia Catalana" i fundador i primer president de la Institució Catalana d'Història Natural. Joan Maria Serra el defineix de la forma següent: *"Fou un farmacèutic inquiet, cosmopolita, viatger i bon coneixedor de la medicina i de la farmàcia de l'època"*. La seva inquietud científica el va portar a ampliar coneixements a Ginebra (amb Robert Chodat, eminent farmacèutic i botànic) i a Montpeller. Fou membre de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona.

La innovació. Se'l considera un dels principals responsables de la introducció de la opoteràpia al nostre país, (*"Nuevos métodos de preparación de medicamentos opoterápicos"*) amb la preparació de nombrosos preparats d'aquest tipus (nefrina, tiroïdina, etc.).

Molt interessat per la farmacognòsia, va millorar el procés d'estabilització del vegetals i donà un gran impuls comercial a la fitoteràpia amb la preparació dels anomenats *"solufixes"* (cardíac, escilla, estrofant, etc.). Si bé no era totalment partidari de l'homeopatia, sí que mostrà un gran interès per aquest vessant al qual dedicà alguns dels seus treballs a partir dels conceptes de Sauter sobre la dinamització, els procediments espagírics (o alquímics) i les sinèrgies.

En definitiva, Novellas fou un personatge avançat en el temps, innovador i del qual Joan M. Serra diu: *"Els terapeutes seguidors de Edward Bach, contemporanis de Novellas, en el farmacèutic català descobriren algunes idees paral·leles a les del metge anglès. Els metges que treballen actualment en el camp de la medicina quàntica trobaran en les idees de Novellas trets precursors dels seus conceptes. D'alguna de les seves manifestacions es pot deduir que coneixia alguns passos previs de la foto de Kirlian i de la teoria de la relativitat d'Einstein"*.

Va publicar nombroses obres i fins i tot una novel·la dedicada a Juli Verne a qui va conèixer a França i amb qui va mantenir correspondència.

Per saber-ne més.

<http://www.farmaciaserra.com/blog/dr-antoni-novellas-i-roig.html>

J. Boatella, Universitat de Barcelona

Antonio Madinaveitia Tabuyo

(Madrid, 1890 - Mèxic DF, 1974)

El personatge. Fill d'un destacat metge, Juan Madinaveitia Ortiz de Zárate i de Dolores Tabuyo, va créixer en un ambient benestant del qual participaven personatges molt destacats de la vida política científica i cultural de l'època. La seva germana va casar amb Americo Castro i ell, amb Welly Jüngerson amb qui va tenir cinc fills.



El farmacèutic. En acabar el batxillerat, el 1905, es traslladà a Zuric per cursar els estudis d'enginyeria química i obtenir el doctorat en ciències exactes i naturals (1912). El 1913 es va llicenciar en farmàcia a la Universitat de Barcelona i es doctorà en farmàcia i en química biològica a la Universitat Central de Madrid. Fou ajudant de Rodríguez Carracido, eminent farmacèutic i químic, i va obtenir primer la càtedra de química orgànica de Granada (mai en prengué possessió) i després la de la Facultat de Farmàcia de Madrid, de la qual fou degà (1936-1939). També fou director de la secció de Química Orgànica de l'Institut Nacional de Física y Química. Va participar activament en el IX Congrés Internacional de Química fet a Madrid l'any 1934.

La innovació. Al Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie (Berlín) va treballar de forma molt directa amb el premi Nobel Richard Willstätter i també amb Ernest Fourneau, cèlebre químic i farmacèutic francès de l'Institut Pasteur. Els seus biògrafs diuen que *"va posar en marxa moltes línies de recerca que per l'època eren realment novetats en el món sencer"*. Bàsicament, el seu àmbit de treball fou l'estudi de compostos químics d'origen natural i l'aplicació que tenien en farmacologia i també en el desenvolupament de la fotoquímica, amb experiments amb llum solar a les terrasses de l'Institut Rockefeller. També va iniciar treballs relacionats amb l'estudi dels enllaços hidrogen i la formació de cocristalls.

En esclatar la Guerra Civil va haver d'interrompre les activitats acadèmiques i en acabar el conflicte fou depurat i es traslladà primer a França (Sorbona) i després a Mèxic on va col·laborar amb la Escuela de Ciencias Químicas i a la creació del Instituto Nacional de Química. Laín Entralgo el va definir com *"Un hombre a quien nada logró apartar de su tarea de hacer ciencia"*. De fet, les tràgiques circumstàncies que va haver de viure, sí que ho varen aconseguir.

Per saber-ne més.

Los años españoles del profesor don Antonio Madinaveitia y Tabuyo (1890-1934)

José Elguero Bertolini, Instituto de Química Médica, CSIC, Madrid

<http://are.iqm.csic.es/conferencias/66.pdf>

J. Boatella, Universitat de Barcelona

VADEMECUM CULTURAL

Tardor al Museu Nacional d'Art de Catalunya

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

La tardor d'enguany, el Museu Nacional d' Art de Catalunya presenta un interessantíssim programa de tres exposicions.

La primera, del 22 de setembre de 2016 al gener de 2017, Lluïsa Vidal, organitzada i produïda pel Museu d'Art de Catalunya i comissariada per Consol Oltra, descobreix la figura de l'artista plàstica **Lluïsa Vidal**, (1876-1918), una creadora rellevant i desconeguda alhora, una de les primeres dones pintores que van viure de la seva professió, no solament a

Catalunya sinó també a l'Estat, i també una de les primeres que s'instal·là a París i treballà en diversos tallers artístics de la capital francesa. Lluïsa Vidal va formar part dels artistes modernistes catalans (l'única dona) i és coneguda pels seus retrats amb una clara influència de la pintura clàssica espanyola, també per les representacions tant característiques en què mostra escenes de la vida quotidiana de les dones del seu temps i per les pintures de petit format pintades a l'aire lliure, fetes amb una soltesa



excepcional, olis que retraten festes populars, balls del poble, platges i carrers, i figures de colors intensos.

La mostra inclou peces de la seva faceta com a il·lustradora amb obres originals que va fer per a les revistes *Feminal* i *La Ilustración Artística*.

Lluïsa Vidal exposava a la Sala Parés de Barcelona, una de les galeries més antigues d'Europa situada al carrer Petritxol, i el MNAC mostra també les ressenyes que els crítics escrivien sobre la seva obra.

Del 26 d'octubre del 2016 al gener del 2017, el MNAC obrirà les portes a la segona mostra també dedicada a una dona artista: la fotògrafa **Marianne Breslauer**, (1909-2001). Organitzada i produïda pel mateix Museu, la comissària és Mercedes Valdivieso.

Marianne Breslauer era d'una família il·lustrada d'origen jueu que amb l'arribada del nacionalsocialisme es va veure obligada a exiliar-se. El Museu mostrarà el conjunt de la seves fotografies amb una especial atenció al conjunt de peces que en companyia de la seva amiga, l'escriptora Annemarie Schwarzenbach (1908-1942), va fer per diverses ciutats espanyoles, entre altres Barcelona, Osca, Pamplona i San Sebastià.

I la tercera exposició, del 16 de novembre de 2016 al febrer de 2017, amb el títol de **Picasso i l'art romànic**, organitzada i produïda conjuntament pel Museu Nacional d'Art de Catalunya i el Museu Picasso de París, amb Juan José Lahuerta i Emilia Philippot com a comissaris. Seran més de 40 peces de l'artista en les quals s'evidencia la influència que rebé de l'art romànic català. L'any 1934, Picasso, visita les col·leccions d'art romànic del que avui ha esdevingut el Museu Nacional d'Art de Catalunya, fet que va suposar un gran esdeveniment a la ciutat, que comentà tota la premsa barcelonina.



1. Lluïsa Vidal, Les guerreres, 1909. Col·lecció particular
2. Lluïsa Vidal, Marta Vidal Puig, 1911. Museu Nacional d'Art de Catalunya
3. 15-Lluïsa Vidal, autoretrat, 1899. Museu Nacional d'Art de Catalunya

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA



www.agorasanitaria.com

 COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

 À G O R A
FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
de MADRID