

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 74 N° 4 QUART TRIMESTRE 2016 5

BEQUES COL·LEGIALS

**Risc de sagnat dels
nous anticoagulants a
la pràctica clínica**

**Noves tecnologies i
seguiment del pacient
transplantat cardíac.**

FARMACOTERÀPIA

**Teriparatida:
El seu paper en
l'osteoporosi**

FARMACOTERÀPIA

**Lesinurad:
Nou fàrmac per
la hiperuricèmia**





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	
Beques col·legials	
IMPACTE ASSISTENCIAL D'INCORPORAR 'SALUT MÒBIL' A LA PRÀCTICA CLÍNICA DEL PACIENT TRASPLANTAT CARDÍAC	5
M. Gomis, E. Galvez, E. Amado, V. Brossa, S. Mirabet, L. Lopez, E. Roig, M.A. Mangues, A. Feliu	
RISC DE SAGNAT EN ELS ANTICOAGULANTS D'ACCIÓ DIRECTA EN COMPARACIÓ AMB ELS ANTIVITAMINA K EN LA PRÀCTICA CLÍNICA HABITUAL	19
M. P. Mas, C. Pardo, A. Martí, E. Pastor, C. Morales	
Espigolant	30
N. Casamitjana	
Farmacoteràpia	
LESINURAD: UN NOU FÀRMAC PER AL TRACTAMENT DE LA HIPERURICÈMIA	31
C. Chaguaceda, M. Rovira, J. M. Sotoca	
TERIPARATIDA EN EL TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI	36
L. Pérez, I. Andueza, R. Juvany, J. Llop, R. Jódar	
Casos clínics	
TOXICITAT MEDICAMENTOSA EN UN PACIENT VIH	40
M. Enríquez, B. García, D. Campany	
Salut pública	
UN BROT DE MALALTIA NEUROLÒGICA GREU PER ENTEROVIRUS A CATALUNYA, L'ANY 2016	44
F. Parrilla	
Innovadors	47
M. Salgot, J. Boatella	
Vademecum Cultural	48
M. Ramoneda	
Índex Autors/Matèries 2016	50

Vol. 74, núm. 4, octubre-desembre 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 nou hem de resumir els treballs que han aconseguit les beques col·legials 2015-2016 i que publiquem en aquest darrer número de l'any de la nostra revista científica. Us convidem a llegir atentament els dos articles. El primer és un projecte innovador. Si bé la convocatòria va adreçada únicament a projectes professionals, el jurat va premiar un treball referit a la posada en marxa i l'avaluació d'una app o aplicació mòbil en el seguiment del pacient cardíac trasplantat de l'hospital de Sant Pau de Barcelona. Ens agradin més o menys, les noves tecnologies són cada vegada més imprescindible i un simple mòbil ha passat a ser l'ordinador personal de molts.

L'altre està basat en un estudi del sagnat que produeixen els medicaments anticoagulants cumarínics comparat amb els nous anticoagulants directes antitrombina o antiXa en la pràctica clínica habitual. L'estudi s'ha fet a l'Àrea de Gestió Assistencial del Vallès Oriental Central que integra nou equips d'atenció primària i a l'Hospital de Granollers. Aquesta informació del risc de sagnat en la població real mai no ens la donen els assajos clínics pivots que seleccionen prèviament els tipus de pacients a tractar.

L'any vinent informarem d'una beca concedida aquest any, dedicada a un projecte innovador en el món de la farmàcia que duen a terme companys farmacèutics. Es tracta de desenvolupar una app els destinataris naturals de la qual siguin el farmacèutic comunitari, el metge d'atenció primària i el metge especialista en medicina de l'esport. No està descartat destinar també aquest tipus d'app a altres professionals sanitaris com fisioterapeutes o diplomats en infermeria.

La nostra revista vol animar a desenvolupar projectes interessants i valuosos com aquest i alhora vol desitjar un bon any 2017 i estimular tot el col·lectiu farmacèutic a presentar projectes científics per competir en la pròxima edició de les beques col·legials que presentarem el primer semestre de l'any.

Permeteu-me acomiadar aquest editorial amb els versos finals d'un poema de Joana Raspall que es diu: BON ANY NOU!

*"Mentre escumeja el xampany
a les copes dringadisses,
ens desitgem un bon any
i unes festes ben felices."*

BEQUES COL·LEGIALS

Impacte assistencial d'incorporar 'Salut mòbil' a la pràctica clínica del pacient trasplantat cardíac

M. Gomis, Servei de Farmàcia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

E. Galvez, Infermera Unitat Trasplantament Cardíac Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

E. Amado, Coordinació de l'Àrea de Farmàcia, Institut Català de Salut

V. Brossa, Cardiòleg/a Unitat Insuficiència Cardíaca, miocardiopaties i trasplantament cardíac Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

S. Mirabet, Cardiòleg/a Unitat Insuficiència Cardíaca, miocardiopaties i trasplantament cardíac Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

L. Lopez, Cardiòleg/a Unitat Insuficiència Cardíaca, miocardiopaties i trasplantament cardíac Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

E. Roig, Cardiòleg/a Unitat Insuficiència Cardíaca, miocardiopaties i trasplantament cardíac Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

M.A. Mangues, Servei de Farmàcia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

A. Feliu, Servei de Farmàcia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Des que es va realitzar el primer trasplantament cardíac a Espanya el 1984 a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, la supervivència del pacient trasplantat cardíac (TC) ha augmentat de manera progressiva.¹ Atesa aquesta prolongació de l'esperança de vida, el pacient TC presenta les complicacions típiques d'un pacient immunosuprimit i les comorbiditats relacionades amb l'envelliment.^{2,3}

S'estima que de mitjana el règim terapèutic post-TC compren uns 10 fàrmacs diferents¹, incloent tractament immunosupressor, tractament coadjuvant del trasplantament y terapia concomitant associada a les comorbiditats. Aquest fet comporta una elevada complexitat terapèutica i el risc d'aparició de problemes relacionats amb la medicació (PRM).⁴

Dels principals PRM associats a la població trasplantada d'òrgan sòlid, cal destacar l'impacte en resultats de salut derivats de la manca d'adherència terapèutica (AT). Està demostrat que aquesta manca d'adherència terapèutica al tractament immunosupressor (TIS) és el factor condicionant principal de la supervivència de l'empelt.^{5,6} Els estudis d'AT d'aquesta població mostren que els pacients no adherents tenen un risc significativament superior de patir esdeveniments desfavorables com rebuig, re-trasplantament, malaltia vascular de l'empelt i mort, i també una supervivència menor⁶. Un estudi amb pacients TC d'entre 1-5anys de TC realitzat al 2012 a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, va obtenir una xifra de pacients adherents al tractament del 67%,

molt inferior a l'òptima en aquesta població.^{7,8}

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), les intervencions de millora de l'AT han d'anar orientades a potenciar factors que hagin demostrat resultats en la pràctica clínica.⁹ En aquest sentit, hem estudiat els diferents elements al nostre abast i hem dissenyat un programa d'atenció farmacoterapèutica per al pacient TC basat en el seguiment multidisciplinari i multinivell.

D'una banda, la variabilitat de l'exposició als immunosupressors, l'aparició d'interaccions farmacològiques i d'efectes adversos del TIS, son alguns dels exemples on el farmacèutic pot intervenir per ajudar a un millor control de la farmacoterapia en el pacient TC. La integració del farmacèutic en els equips assistencials ha demostrat que millora l'AT i el control de les comorbiditats associades al tractament immunosupressor (TIS). Tant és així que, el farmacèutic clínic forma part dels equips de trasplantament dels Estats Units, on aquesta figura és imprescindible per obtenir l'acreditació dels centres.¹⁰

D'altra banda, el suport instrumental ha demostrat beneficis en la millora de l'AT com a complement del suport emocional i educacional que els pacients han de rebre.^{11,12} En aquest sentit, l'OMS i la Comissió Europea proposen l'ús de la tecnologia salut mòbil (mHealth) com a mesura de suport instrumental. Segons les anàlisis preliminars de l'impacte, aquesta eina clínica potència l'autoresponsabilització i participació del pacient en la malaltia i el tractament, a més de millorar l'accessibilitat al sistema sanitari.^{13,14}

Així, el pacient TC es considera un pacient crònic que requereix d'un maneig multidisciplinari. Aquest seguiment, de metges, infermeria, farmacèutics, psicòlegs, rehabilitadors entre d'altres professionals, ha de facilitar una visió integral del pacient TC.

La nostra hipòtesi és que la integració del farmacèutic en l'equip multidisciplinari de la unitat de trasplantament cardíac (UTC) i i la combinació d'estratègies clàssiques com l'entrevista motivacional en la visita presencial i l'ús d'eines com la telemedicina, pensem que és possible millorar els resultats de salut en aquesta població.¹⁵

Objectius

L'objectiu principal de l'estudi és avaluar la millora de l'AT del pacient TC mitjançant la implantació d'un programa d'atenció farmacoterapèutica multidisciplinària, multinivell i amb el suport de la tecnologia mHealth.

Entre els objectius secundaris, destacar la validació clínica de l'eina mHeart, l'interès a millorar la qualitat de vida dels pacients, la satisfacció dels pacients i professionals, i de mesurar l'impacte del programa en altres resultats en salut de la població TC (esdeveniments relacionats amb la medicació, rebuig relacionat amb manca d'adherència al tractament, etc.).

Material i mètode

Eina mHeart

Es va portar a terme el desenvolupament d'una plataforma de treball basada en una aplicació mòbil i una pàgina web de reforç, dissenyades per millorar l'AT i l'autocura del pacient TC, pensada perquè la utilitzi el pacient (llibreta d'autocontrol) i com a suport a la pràctica clínica (consulta del clínic als registres del pacient).

El desenvolupament tecnològic de la pàgina web i de l'aplicació mòbil de suport, es va iniciar al febrer del 2014 gracies al finançament del laboratori Astellas a càrrec de l'empresa desenvolupadora d'aplicacions sanitàries Nabelia.

El desenvolupament tecnològic va requerir l'assessorament de dos farmacèutics, quatre metges especialistes en trasplantament cardíac, una infermera i dos pacients trasplantats cardíacs voluntaris. La propietat intel·lectual de l'eina és compartida entre l'empresa desenvolupadora i l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Validació de l'eina mHeart

Desenvolupada la primera versió del prototip, es va fer una prova pilot en cinc pacients trasplantats cardíacs voluntaris que va evidenciar les mancances i les millores que van portar a una versió 2 del prototip mHeart.

Aquesta nova versió va ser testada en una segona prova pilot en la qual van participar: un voluntari sa, dos pacients trasplantats cardíacs voluntaris, quatre pacients representants d'organitzacions i associacions de pacients trasplantats cardíacs de Catalunya i cinc professionals. Finalment, va sortir la versió actual o *versió 3 del prototip mHeart* preparada per ser validada i a la qual ens referirem com a eina mHeart.

L'objectiu de la validació clínica va ser demostrar que respon a l'objectiu per al qual ha estat creada, és a dir que és una eina per permetre a l'equip clínic: 1) identificar el pacient no adherent, 2) definir el perfil de no adherència, 3) intervenir de manera individualitzada per millorar l'AT.

"La metodologia que es va seguir per portar a terme la validació clínica de l'eina mHeart va ser la proposada pel Scientific Advisory Commitee del Medical Outcomes Trust (MOT02).¹⁶"

La validació clínica es va fer en pacients trasplantats cardíacs amb un temps de trasplantament menor a 18 mesos. Vam preveure la inclusió d'un mínim de 28 pacients i un seguiment mínim d'1.25 mesos.

S'entén com a adherència terapèutica el percentatge de pacients adherents (Sí/No) a la medicació instaurada (teràpia immunosupressora i concomitant), tant per causa d'oblit de preses com de no observança de les recomanacions de forma voluntària o involuntària. L'AT va ser mesurada mitjançant adaptacions dels qüestionaris de Haynes-Sachett i de Morisky-Green-Levine. Per elegir els qüestionaris i fer l'adaptació vam seguir una metodologia de consens d'experts.

L'estudi consta d'una part presencial i una part remota des del domicili (veure taula 1). Es van programar dues visites presencials separades com a mínim 30 dies. Passats set dies de la segona visita, se'n va fer una tercera mitjançant entrevista telefònica per confirmar l'estabilitat clínica i terapèutica del pacient. Durant

les visites presencials se'ls feia un seguiment amb entrevista motivacional, un test d'adherència i un reforç d'adherència. Entre les visites presencials 1 i 2 i les visites 2 i 3, es va fer seguiment del pacients a través de l'eina mHeart.

Taula 1. Tipus de seguiment que fa el farmacèutic i termes de l'estudi.

Visita	Visita 1, inicial	Visita 2, seguiment	Visita 3, final
Moment de visita	Dia 1	Dia de la visita amb UTC (>30 dies des de V1)	V2 + 7 dies
Activitat a visita	Presencial: ETR	Presencial: ETR	Telefònica. Descartar esdeveniments
Activitat seguiment mHeart	STR	STR	T

E= entrevista estructurada motivacional; T= test adherència; R= reforços adherència; S= seguiment dels registres del pacient en el prototip mHeart. UTC= Unitat de Trasplantament Cardíac

En acabar cada visita presencial o telefònica, es programaven els qüestionaris validats d'adherència per ser resolts per mitjà de la plataforma de manera que el pacient els responia de forma remota amb l'eina mHeart.

La metodologia usada per portar a terme la validació clínica de l'eina mHeart va ser la que proposa el Scientific Advisory Commitee del Medical Outcomes Trust (MOT02).¹⁶

Acreditació, integració de l'eina i suport

Com a mesura de qualitat, es va sol·licitar acreditacions de les institucions sanitàries competents en matèria de salut mòbil. Per afavorir la supervivència i la transversalitat de l'eina mHeart es va contactar amb diferents institucions sanitàries per integrar el prototip als sistemes informàtics.

Amb el convenciment que els pacients són una part fonamental de l'èxit del programa, es va treballar conjun-

tament amb les associacions de pacients i les organitzacions relacionades amb el trasplantament per incorporar les seves necessitats a les funcionalitats de l'eina.

Assaig clínic

Paral·lelament a la validació, va començar un assaig clínic amb l'objectiu de demostrar que el programa assistencial instaurat permetia millorar l'adherència al tractament i la gestió multidisciplinària del pacient trasplantat. I que aquesta gestió millor del pacient, ha de traduir-se en millors resultats en salut.

El reclutament de pacients es va obrir a l'octubre de 2015 i es va tancar al juny de 2016. Es van incloure pacients a mesura que acudien a les visites amb la UTC.

Es va preveure un any de seguiment des del moment de tancament del reclutament.

Disseny i abast de l'estudi

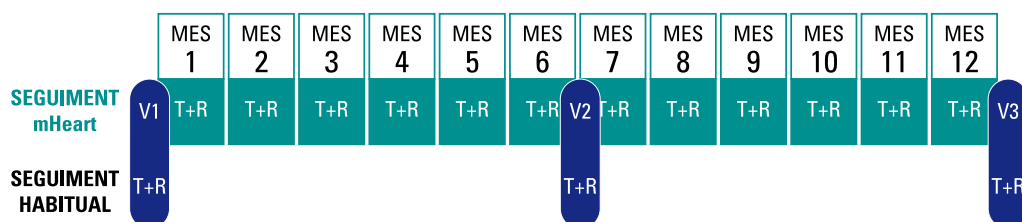
Estudi prospectiu unicèntric experimental fet a la unitat de trasplantament cardíac (UTC) d'un hospital terciari universitari. Va comptar amb altres professionals de l'àrea sanitària (entre altres, centres d'atenció primària i oficines de farmàcia) per assegurar la continuïtat assistencial del pacient TC.

L'assaig ha estat registrat a *Clinical Trials* (ID NCT02554578) i compta amb l'aprovació del Comitè Ètic de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau amb el codi IIBSP-MHE-2014-55 (Data: 14/04/2015). Tots els pacients inclosos van signar un consentiment informat que autoritzava l'ús de les dades personals amb finalitats d'investigació.

L'assaig clínic té dues fases segons el temps del trasplantament dels pacients TC:

1. Aleatoritzada controlada en pacients crònics (PC)

Imatge 1. Esquema de seguiment dels pacients TC feta pel farmacèutic clínic amb suport de l'eina mHeart o sense.



Tipus d'intervencions del farmacèutic: T = test adherència, R = reforç adherència, V = visites presencials (entrevista motivacional).

amb un temps de trasplantament superior a 18 mesos en el moment de començar l'estudi.

2. No aleatoritzada en pacients aguts (PA) amb un temps de trasplantament inferior a 18 mesos. Les dades obtingudes en aquesta població han servit per fer la validació clínica de l'eina. Veure apartat Validació de l'eina.

Criteris d'inclusió i d'exclusió

Van ser inclosos pacients trasplantats cardíacs de >18 anys que van signar el consentiment informat i amb accés a Internet a través d'un dispositiu mòbil. Aquests pacients havien d'estar exempts de patologies psiquiàtriques que impedisin el seguiment o la intervenció.

Fase d'assaig clínic aleatoritzat controlat

Es preveia la inclusió de 136 pacients de més de >1.5 anys des del TC, que havien de ser aleatoritzats en grup intervenció i grup control. Els pacients aleatoritzats en grup control van comptar amb el seguiment habitual de la UTC més les visites presencials amb el farmacèutic clínic de la unitat. El grup intervenció va comptar a més amb el seguiment remot i multidisciplinari de l'eina mHeart.

La imatge 1 mostra el tipus de seguiment del farmacèutic de l'equip de TC durant l'estudi. El seguiment del grup control, fa referència al seguiment mitjançant visites presencials amb el farmacèutic en les consultes externes. El seguiment del grup intervenció afegeix al seguiment habitual presencial que fa el farmacèutic, el seguiment remot i intensiu del pacient des de domicili mitjançant l'eina mHeart.

El temps de seguiment de l'assaig clínic és de 12 mesos a comptar des de la inclusió del darrer pacient (juny de 2016). Està previst que el seguiment acabi el juny del 2017.

Resultats i discussió

Desenvolupament i implementació de l'eina mHeart

El procés de desenvolupament que va començar a finals del 2014 més la millora constant de l'eina, han permès consolidar el prototip versió 3 de l'eina mHeart.

Les dues proves pilot fetes van comptar amb el suport i la col·laboració de pacients voluntaris trasplantats

cardíacs del nostre centre, associacions de pacients i professionals farmacèutics, infermeres i metges especialitzats en trasplantament. Poder comptar amb la seva opinió i expertesa ha permès obtenir una eina que recull les peticions més destacades del col·lectiu trasplantat d'òrgan sòlid i en general del pacient crònic polimedicat.

L'eina mHeart permet crear diferents perfils d'usuaris en funció dels permisos d'accés i visualització de la informació recollida a la plataforma. Aquests usuaris són: 1) pacient, 2) metge, farmacèutic, infermeria i psicòloga de l'equip de trasplantament cardíac HSCSP, 3) altres professionals que atenen el pacient com poden ser el metge d'atenció primària o el titular d'una oficina de farmàcia, per exemple. L'accés d'aquest professional extern a l'HSCSP ha de ser demanat i autoritzat pel mateix pacient.

Les funcions a què el professional té accés, són fonamentalment les que tenen a veure amb la gestió del pla de medicació del pacient, la consulta del registre d'AT, el registre de biomesuraments o autocontrols (pressió arterial, pes, glucèmia, estat general, freqüència cardíaca, etc.), el mòdul de missatgeria i l'actualització constant de l'apartat de consells.

El professional té a disposició una pàgina web a través de la qual pot consultar la llista de pacients que utilitzen l'eina. A aquesta llista inicial, s'hi ha incorporat un semàfor per colors que permet classificar l'AT i l'activitat del pacient en l'eina mHeart. Aquest senyal visual permet prioritzar i optimitzar les intervencions de millora i individualitzar segons el tipus de reforç que necessiti el pacient, al farmacèutic responsable del seguiment.

En aquesta primera etapa del projecte, el farmacèutic és el responsable del seguiment dels registres d'AT i de biomesuraments i de gestionar les complicacions i els dubtes dels pacients. També s'encarrega d'introduir informació nova en l'apartat de consells i mantenir actualitzat el pla de medicació. La resta de l'equip de TC col·labora en el seguiment dels pacients a través de la l'eina mHeart, en aquest sentit cal destacar la figura de la infermera de l'equip de TC que

gestiona les mesures higienicodietètiques dels pacients a través de l'eina.

Les funcions a què el pacient té accés són:

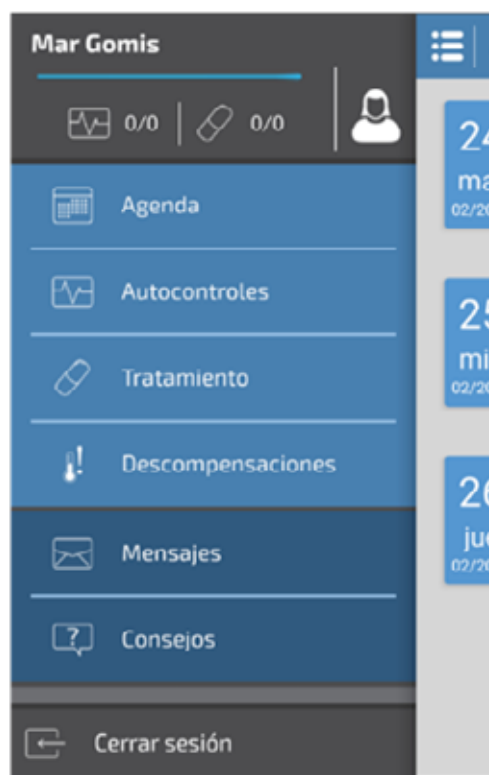
- 1) Agenda: programació lliure de visites a l'hospital i cites personals, comprovació de la pauta terapèutica amb avisos o sense (segons pacte previ amb el pacient). El pacient pot confirmar la presa de medicació, operació que permet obtenir un registre de l'AT (segons pacte previ amb el pacient).
- 2) Tractament: el pacient pot consultar però no modificar la medicació pautaada a l'hospital en format de llista. Pot demanar la validació del farmacèutic de medicació nova o teràpia complementària. La recomanació segons la valoració del farmacèutic pot ser acceptada, acceptada amb recomanació o refusada. En tot moment, el pacient pot consultar la recomanació que ha escrit el farmacèutic.
- 3) Apartat de consells: conté informació dinàmica orientada a la promoció i la prevenció de la salut. Actualment hi ha guies de consulta del tractament, trasplantament, autocures, pàgines web recomanades, entre altres. Pròximament hi ha prevista la consulta de vídeos relacionats amb diverses temàtiques.
- 4) Registre de biomesurament o autocontrols: permet registrar la pressió arterial, la freqüència cardíaca, el pes, l'alimentació, l'exercici, etc. La periodicitat del registre es consensuada entre el clínic i el pacient d'acord amb la situació clínica i l'entorn de cada pacient.
- 5) Registre de símptomes: aquest apartat compta amb un llistat prèviament definit d'efectes adversos freqüents relacionats amb el tractament del trasplantament específic i de símptomes especialment rellevants per fer el seguiment de la persona trasplantada.
- 6) Servei de missatgeria bidireccional: permet que el pacient faci preguntes als professionals (infermeria, farmàcia) o que rebi formació individualitzada mitjançant missatges de reforç individuals o col·lectius.

A continuació es podem veure algunes captures de pantalla de l'eina mòbil (imatges 2-9) i de la pàgina web de suport (imatges 10-12).

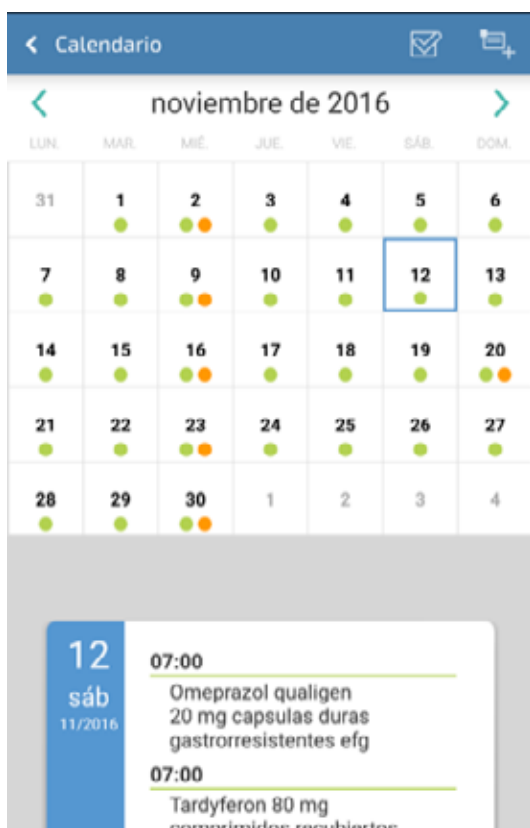
Trasplante Cardíaco Autocontrol Paciente



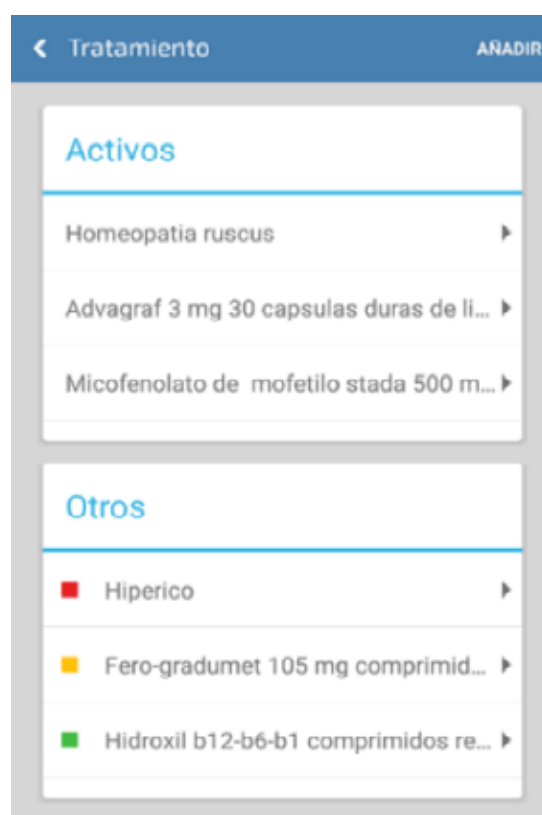
Imatge 2. Visió pantalla inici eina mòbil



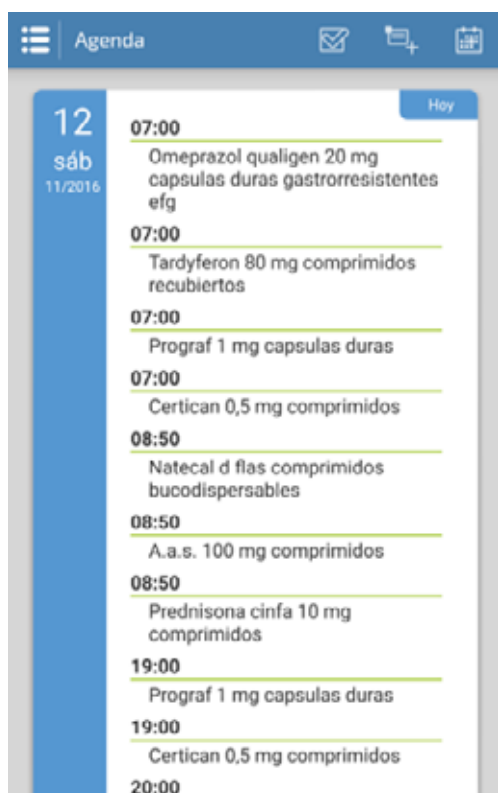
Imatge 3. Visió del menú de l'eina mòbil



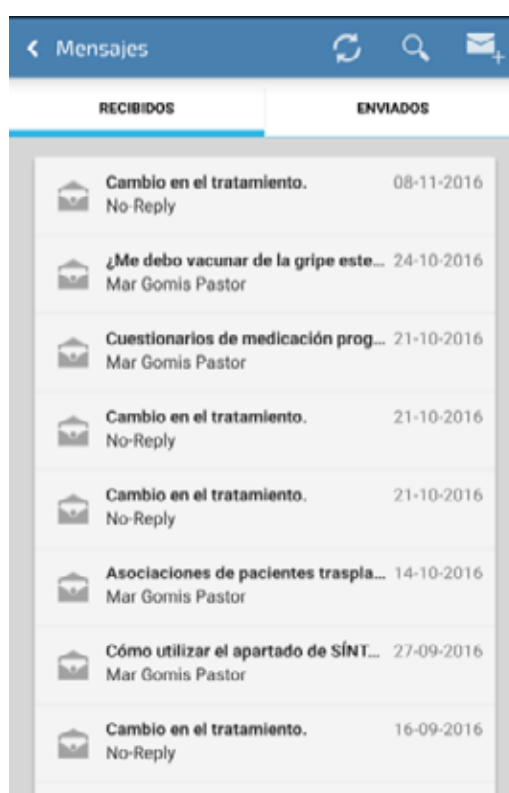
Imatge 4. Visió mensual de l'agenda de l'eina mòbil amb el dia en curs a sota. En verd medicació, en taronja autocontrols programats.



Imatge 6. Visió del control remot de tractament o teràpies complementàries per consultar compatibilitat



Imatge 5. Visió de l'agenda del dia en curs. Medicació programada en espera de validació del pacient. Es pot validar de forma múltiple



Imatge 7. Visió de l'apartat missatges per qual el pacient pot enviar i rebre informació i instruccions del seu equip assistencial.

Consejos

¿QUÉ ES EL CORAZÓN?

Es el músculo que impulsa la sangre por todo el organismo. La sangre transporta las sustancias nutritivas y el oxígeno necesario para el funcionamiento de todos los órganos y tejidos de nuestro cuerpo.

Está constituido por cuatro cavidades conectadas de dos en dos a través de las válvulas cardíacas: la aurícula derecha que comunica con el ventrículo derecho y la aurícula izquierda que conecta con el ventrículo izquierdo. Así pues, el corazón es el músculo encargado de que nuestro organismo funcione correctamente.

[Volver al Índice](#)

¿QUÉ ES EL TRASPLANTE DE CORAZÓN?

Se trata de una intervención quirúrgica en la cual se extrae el corazón enfermo y se implanta uno sano. Esta operación está indicada en pacientes que se encuentran en estado de

Imatge 8. Visió de l'apartat de consells des de l'eina mòbil

Autocontroles



Dieta



Ejercicio



Estado General



Frecuencia Cardíaca



Peso



Presión Arterial

Imatge 9. Visió del menú dels autocontroles des de l'eina mòbil



Imatge 10. Visió del menú de la pàgina web de reforç



Imatge 11. Visió de l'apartat tractament pautat al pacient. En verd es pot veure l'adherència terapèutica segons els registres del pacient



Imatge 12. Visió del seguiment de l'autocontrol de la tensió arterial gràcies als registres del pacient a l'eina mòbil o pàgina web. La consulta dels registres permet al farmacèutic conjuntament amb el metge ajustar la pauta antihipertensiva des del domicili.

Taula 2. Característiques sociodemogràfiques dels pacients de la població aguda (PA)

Variable	Resultat
Edat anys mediana [rang]	52,37 [42,9-63,68]
Homes n (%)	23 (71,9%)
Índex de massa corporal, kg/m2 mediana [rang]	25 [22-28]
Comorbiditats mitjana (DE)	
pre-TC*	1,81 (1,69)
post-TC**	1,4 (1,43)
Viuen acompanyats n(%)	25 (78,1%)
Necessitat d'un cuidador n(%)	12 (37,5%)
Estudis finalitzats n(%)	
Primaris	14 (43,8%)
Secundaris	8 (25%)
Universitaris	6 (18,8%)
Sense estudis n(%)	3 (9,4%)
Oficina de farmàcia habitual n(%)	27 (84,4%)
Fàrmacs pautats mediana [rang]	12 [8,50-14]
*exclosa malaltia cardíaca **exclosos trasplantament cardíac	

Validació clínica de l'eina i anàlisis de la fase no aleatoritzada

Per fer la validació clínica de l'eina mHeart, es van reclutar 32 pacients trasplantats cardíacs de fase aguda, és a dir de menys de 1.5 anys de trasplantament cardíac.

Finalment la validació es va fer amb les dades de 28 pacients. Uns altres quatre van quedar fora de l'anàlisi pels motius següents: temporalment sense internet, circumstància que impedia respondre els qüestionaris a través de la plataforma [1 pacient], atenció en un centre sociosanitari que impedeix l'autonomia del pacient amb la medicació [1 pacient]), viatges fora d'Espanya que no van permetre completar les visites presencials programades [2 pacients].

Les característiques dels 28 pacients analitzats finalment les detalla la taula 2.

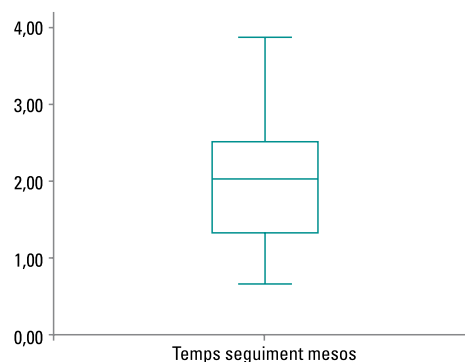
Els pacients de menys de 1.5 anys des del trasplantament reben una gran quantitat de medicació. Els resultats així ho indiquen: de mitjana, 12 fàrmacs diferents per dia, un 84,6% dels pacients prenen ≥ 8 fàrmacs diferents al dia i un 22% ha de prendre ≥ 15 fàrmacs.

Més de la meitat dels pacients (un 53,1%) creien que prenen massa medicaments. Quan se'ls preguntava per

la incomoditat que representava prendre la medicació cada dia, mesurada en una escala de 0 (cap incomoditat) a 10 (molta incomoditat), vam obtenir una mitjana $\pm$ desviació estàndard de $3,22 \pm 2,92$.

Un valor de 3 sobre 10 d'incomoditat a la presa de la medicació, pot semblar baixa a priori. No obstant, cal tenir en compte, que es tracta de pacients amb un trasplantament recent (<1.5 anys des del TC), en qui abans, durant i després de l'alta s'ha dut a terme una tasca multidisciplinària d'educació farmacoterapèutica. D'altra banda, les dades obtingudes ens mostren que un 34,5% dels pacients van dir que la incomoditat relacionada amb la presa de medicació era moderada (>5 punts) i un 12,6% va percebre la incomoditat com a elevada (>8 punts). La identificació d'aquests pacients és rellevant ja que són candidats a mesures individualitzades per reduir la percepció subjectiva d'incomoditat, potencial causa de manca d'adherència terapèutica.

En la pràctica totalitat dels pacients inclosos en l'estudi es van incloure avisos al mòbil de les preses de la medicació. D'altra banda, l'entrevista clínica inicial va detectar que un 46,8%¹⁵ de pacients tenien dificultat per complir correctament el pla farmacoterapèutic raó per la qual es van instaurar intervencions de millora individualitzada.

Gràfic 1. Distribució que mostra gràficament el rang de la mediana del temps de seguiment**Taula 3. Resultats dels coeficients de correlació. Mostren la concordança entre els resultats obtinguts dels qüestionaris d'adherència terapèutica en l'entrevista presencial feta pel farmacèutic i l'eina mHeart feta pel mateix pacient**

Coefficient de fiabilitat	Qüestionari AT MORISKY GREEN	Qüestionari AT HAYNES-SACKETT
Phi	0,701	0,737
Contingency Coefficient (C)	0,574	0,593
Kappa	0,659	0,704

litzades. A un 34,4% dels pacients¹¹ se li va incorporar l'ús de pastillers setmanals a domicili a omplir pel mateix pacient, i es va contactar amb l'oficina de farmàcia del pacient per preparar sistemes personalitzats de dosificació (SPD). Als tres pacients restants (9,4%) van haver de contactar amb la treballadora social per demanar o tramitar algun tipus d'ajut econòmic o social.

El temps de seguiment de l'estudi el mostra al gràfic 1, i amb una mediana és 2.03 mesos [1.3-2.5].

Seguint la metodologia MOT02, vam fer una anàlisi preliminar de la concordança dels resultats dels qüestionaris d'adherència amb l'eina mHeart i l'entrevista presencial. Els coeficients de correlació mesurats els mostra la taula 3 com a coeficients de fiabilitat de consistència l'índex phi i C, i com a coeficient de fiabilitat d'acord l'índex kappa.

Per consens, es considera acceptable la fiabilitat d'una mesura quan el valor de correlació phi i kappa és igual o superior a 0.7. Els resultats que mostra la taula 3, diuen que la correlació entre els qüestionaris d'adherència presencial i els obtinguts mitjançant la plataforma mHeart tenen un bon nivell de fiabilitat. L'anàlisi preliminar de les dades obtingudes dels 28 pacients indica per tant que si la tendència es confirma, l'eina mHeart es podrà validar clínicament.

Per complementar l'anàlisi de la validesa, hi en curs una anàlisi re-test per confirmar la reproductibilitat dels resultats obtinguts dels test per mitjà de la plataforma, i una enquesta als pacients per saber el grau de satisfacció, usabilitat i possibles noves funcionalitats no incloses fins ara.

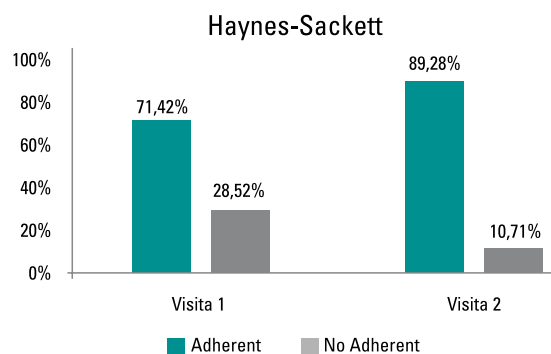
Tot i que l'objectiu d'aquesta població era validar clínicament l'eina, i no demostrar l'impacte del programa en l'adherència dels pacients, vam fer una anàlisi senzilla de les dades obtingudes del test d'AT. La millora de l'AT entre les visites presencials 1 i 2 segons les dades preliminars en la població aguda la mostren els gràfics 2 i 3.

Es van incloure dos test de mesura de l'adherència terapèutica els quals havien de ser emprats a través de l'eina mHeart i a les visites presencials. La selecció dels test va seguir una metodologia de consens d'experts, en la que van participar 10 professionals de diferents espe-

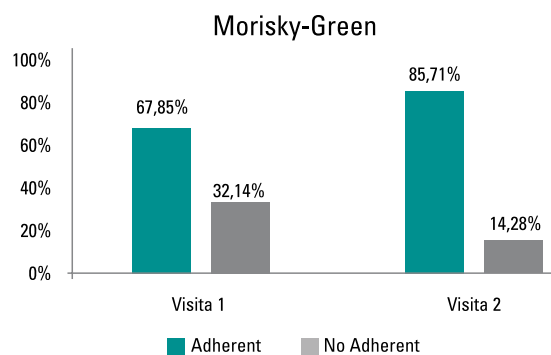
cialitats (infermers/es, farmacèutics/es, cardòlegs/es). Els tests seleccionats van ser el test de Morisky-Green i el test de Haynes-Sackett, els quals han estat validats en múltiples patologies cròniques i són complementaris entre sí, permetent identificar dimensions d'adherència diferents.

El test de Haynes-Sackett es basa en una senzilla pregunta al pacient relativa al nivell de compliment. Resulta un mètode fiable per detectar persones no adherents amb una fiabilitat elevada. Aquesta eina ha de ser complementada amb altres mesures d'AT menys subjectives que permetin detectar pacients que no consideren que hi hagi cap dificultat o problema amb la teràpia o el compliment. Per aquest motiu vam incloure el test de Morisky-Green, que permet detectar els pacients adherents i proporciona informació més completa sobre l'actitud d'aquest cap a la teràpia, tipus de no adherència (caps de setmana, puntual, per efectes adversos, etc.), i in-

Gràfic 2. Resultats test d'adherència terapèutica de Haynes-Sackett de les visites 1 i 2



Gràfic 3. Resultats test adherència terapèutica de Morisky-Green de les visites 1 i 2



compliments dels horaris de la medicació.^{17,18,19}

La millora de l'adherència terapèutica en xifres absolutes va ser d'un 17,9% per al test de Haynes-Sackett i d'un 17,8% per al test de Morisky-Green. Tot i observar una tendència positiva, cap de les dues mesures va resultar estadísticament significativa. Aquesta anàlisi no té prou potència a causa del nombre de pacients inclosos a l'estudi (n=28p). No obstant això, atès que en els estudis els pacients adherents a la medicació presenten millors resultats en salut s'hauria de continuar estudiant si aquesta millora és clínicament significativa.⁶

No obstant, si mesurem l'efectivitat de les intervencions de millora instaurades, observem que segons el test de Haynes-Sackett, dels vuit pacients no adherents en la visita 1, un 75% (sis) havien passat a ser adherents en la visita 2. La millora pel test de Morisky-Green mostra que dels nou pacients no adherents en la visita 1, un 78%⁷ havien passat a ser adherents en la visita 2. És a dir, que més d'un 75% dels pacients no adherents en la visita 1 van passar a ser adherents en la visita 2 independentment del qüestionari emprat.

Acreditació, integració de l'eina i suport

Per garantir la qualitat i la seguretat de l'eina mHeart es va sol·licitar el marcatge europeu© (2015) que garanteix la qualitat del dispositiu mèdic com a producte sanitari classe IIA a nivell europeu i que compleix les normes ISO corresponents.

No hi ha un marc comú europeu que reguli el desenvolupament i l'ús de les aplicacions mòbils en la pràctica clínica. Per aquest motiu, institucions nacionals han desenvolupat projectes pioners per respondre a les necessitats dels clínics i desenvolupadors. A Catalunya tenim una certificació oficial AppSalut que permet garantir la qualitat tècnica i clínica de les aplicacions de mòbil. AppSalut ofereix un aparador d'aplicacions de salut mòbil prèviament acreditades per aquest organisme. Actualment, l'eina mHeart es troba en curs d'acreditació.

Per afavorir la sostenibilitat i la transversalitat de l'eina, es va contactar amb diferents institucions sanitàries amb l'objectiu d'aconseguir la integració de l'eina mHeart als sistemes informàtics interns dels nostre centre i de ser possible de les institucions.

- D'una banda, hi ha un document resum dels registres efectuats pel pacients a l'eina mHeart en l'estació clínica de treball interna del nostre centre (ETC de HSCSP), i amb la història clínica compartida (HCC). Aquest document PDF contindrà un resum dels registres del pacient, a destacar: pla de medicació, adherència al tractament, autocontrols (tensió, freqüència cardíaca, etc.) i símptomes.

La finalitat és assegurar que qualsevol professional que atengui el pacient a la primària o a l'especialitzada, podrà consultar els seus registres en l'eina mHeart. Aquest fet permetrà que la informació clínica i de tractament formi part de la història clínica del pacient i afavorirà la continuïtat assistencial i la potenciació d'aquest.

- D'una altra banda comptem amb l'homologació de la web de l'eina mHeart perquè sigui inclosa en la carpeta personal de salut del ciutadà o en *La meua salut* (LMS). Actualment està en procés d'integració tècnica.



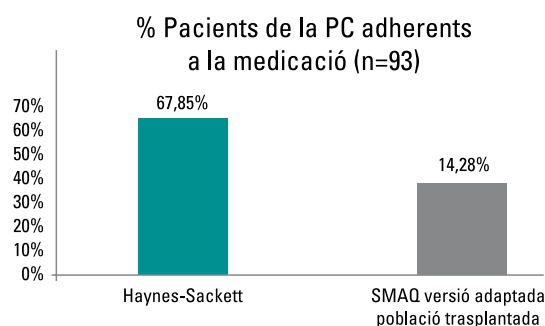
Imatge 13. Suport actual de les organitzacions, societats i institucions al projecte mHeart

Va resultar necessari comptar amb l'opinió i suport dels principals implicats en el camp del trasplantament cardíac a Catalunya i a la resta d'Espanya. Actualment, tenim el suport de l'Organització Catalana de Trasplantament (OCATT), el grup de suport als pacients trasplantats cardíacs i en llista d'espera de l'Hospital Clínic "Club de la Cremallera" i l'Associació de Pacients Trasplantats Cardíacs de l'Hospital de Bellvitge "Curs Nous". I continuem treballant per aconseguir el suport d'altres institucions, societats, etc. relacionades amb el trasplantament cardíac i les noves tecnologies.

Taula 4. Característiques sociodemogràfiques dels pacients crònics de >18 mesos del trasplantament (PC) en el moment d'inclusió a l'estudi mHeart

Variable	Població crònica (PC) n=93	Grup intervenció (PCGI) n=50	Grup control (PCGC) n=43	Significació estadística
Edat anys mediana [rang]	60,8 [49,8-68,9]	58,04 [45,8-66,9]	65,6 [53,7-71,1]	NS
Homes n(%)	60(64.5%)	28(56%)	32(74.4%)	NS
Índex de massa corporal, kg/m ² mediana [rang]	25 [22-28]	26 [23.2-28]	25 [21.5-27]	NS
Comorbiditats mediana [rang] pre-TC* post-TC**	0 [0-2] 3 [1-4]	1 [0-2] 3 [1-4]	0 [0-2] 3 [1-4]	NS
Estudis finalitzats n(%) Primaris Secundaris Universitaris Sense estudis n(%)	38(45.2%) 14(16.7%) 24(28.6%) 8(9.5%)	16(34.8%) 10(21.7%) 16(34.8%) 4(8.7%)	22(57.9%) 4(10.5%) 8(21.1%) 4(10.5%)	NS
Viuen acompanyats n(%)	70(93.3%)	37(90.2%)	33(97.1%)	NS
Necessiten un cuidador n(%)	18(21.2%)	6(12.8%)	12(31.6%)	p 0.035
Capacitat de seguir la pauta instaurada n(%)	75(88.2%)	42(87.5%)	33(89.2%)	NS
Recollida de la medicació sempre a la mateixa oficina de farmàcia n(%)	72(90%)	39(90.7%)	33(89.2%)	NS
Percepció del pacient d'excés de medicació n(%)	35(41.2%)	24(50.0%)	11(29.7%)	p 0.041

*exclosa malaltia cardíaca **exclòs el trasplantament cardíac
NS= No Significatiu; DE=Desviació estàndard; pre-TC=abans dels trasplantament cardíac; post-TC=després del trasplantament cardíac.

Gràfic 4. Resultats preliminars del percentatge de pacients de més de 18 mesos des del trasplantament que són adherents a la visita 1 segons els qüestionaris d'adherència terapèutica.

Assaig clínic aleatoritzat controlat

L'assaig clínic està en curs i es preveu que el seguiment acabi el juny del 2017. En la fase aleatoritzada controlada, estava prevista la inclusió de 136 pacients

de la població crònica o de més de 18 mesos de trasplantament cardíac. Finalment, se n'han inclòs 137, dels quals 68 s'han aleatoritzat a grup intervenció i 67 a grup control.

La taula 4 mostra una anàlisi preliminar de les característiques basals d'una submostra dels pacients inclosos a l'estudi (n=93).

Es va portar a terme un anàlisi preliminar del resultat dels test d'AT emprats durant l'entrevista presencial pel farmacèutic (test Haynes-Sackett i test Small Medication Adherence Questionnaire SMAQ adaptat a la població trasplantada cardíaca).

Com mostra el gràfic 4, un 63,5% dels pacients (54) de la població crònica PC són adherents segons el qüestionari Haynes-Sackett, i un 36,5%³¹ segons el qüestionari SMAQ adaptat a la població trasplantada.

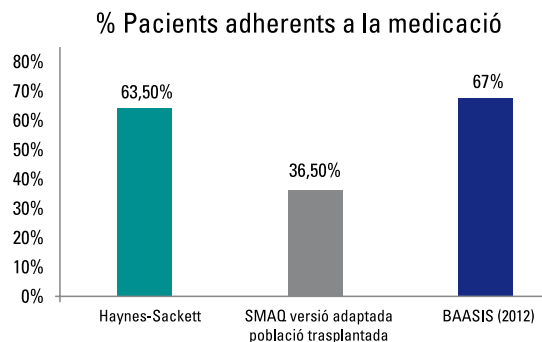
L'AT en trasplantament d'òrgan sòlid ha de ser superior a la de la població crònica general, i ha de incloure la necessitat de respectar l'interval de temps entre les preses dels immunosupressors per garantir una exposició uniforme al tractament.^{19,20}

El test SMAQ és un qüestionari validat en la població trasplantada que proporciona informació complementària al test de Haynes-Sackett. Es tracta d'un test més exigent amb el qual s'obté informació referent a l'actitud del pacients envers la teràpia, tipus de no adherència (caps de setmana, puntual, per efectes adversos, etc.) i incompliments dels horaris de la medicació. De manera que els resultats permeten seleccionar aquells pacients que no oblidin la medicació i que compleixen les recomanacions de teràpia dels professionals.²⁰

Si tenim en compte l'exigència del qüestionari SMAQ adaptat a la població trasplantada, s'explicaria que el valor d'AT obtingut sigui més baix que l'obtingut amb el qüestionari de Haynes-Sackett.

Com mostra al gràfic 5, la xifra d'AT obtinguda pel test Haynes-Sackett (63,5%) és similar a la prevista en el nostre centre (67%) mitjançant el qüestionari el qüestionari Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive medications scale (BAASIS)²¹. No obstant, els resultats del qüestionari SMAQ mostren una

Gràfic 5. Comparativa del percentatge de pacients adherents al tractament al nostre centre. En blau, dades obtingudes a l'estudi en PC, en taronja dada basal d'AT per la població trasplantada



xifra d'adherència molt menor a l'esperada (36,5%).

El BAASIS és un qüestionari adaptat a la població trasplantada de característiques similars a l'SMAQ. Aquest test es va utilitzar al nostre centre, el 2012, en pacients TC d'entre 1 i 5 anys del trasplantament però no està validat. La diferència de població de l'estudi podria explicar les diferències d'AT obtingudes amb les dades actuals, tenint en compte que és probable que amb el temps post-TC la població rebaixi el grau de tensió cap a la medicació i sigui menys adherent.

Estudis en la població trasplantada cardíaca de diferents centres i països, mostren xifres d'AT superiors a les obtingues. Aquestes xifres poden oscil·lar entre el 70-85% d'AT, no obstant són molt heterogènies ja que depenen de l'eina de mesura d'AT, de la mida de la mostra i del temps de seguiment.^{6,22}

Les dades preliminars obtingudes indicarien que la inclusió d'un farmacèutic en l'equip multidisciplinari de trasplantament cardíac, juntament amb el suport addicional de l'eina Salut mòbil, demostra ser una eina amb potencial de millora de les xifres actuals d'adherència al tractament de la població de pacients trasplantats i una forma d'evitar resultats negatius de la medicació derivats de la manca de compliment.

L'anàlisi final de les dades d'AT obtingudes amb els test d'AT, es completarà amb els registres de possessió de la medicació (retirada d'envasos a les oficines de farmàcia, observada a través de la història clínica compartida de Catalunya), dades de la validació de les preses per mitjà de l'eina mHeart en pacients del grup

intervenció, els nivells de fàrmac en el cas dels immunosupressors que són monitoritzats en la pràctica habitual i el compliment de les visites presencials.

Si bé l'eina desenvolupada i el projecte assistencial en si es troben adaptats per a l'atenció del pacient trasplantat cardíac, són potencialment adaptables a qualsevol patologia crònica. Atesa la importància de l'AT al tractament antirebuig i la complexitat clínica del pacient TC, vam considerar que era la població idònia per pilotar aquest projecte.

Els resultats finals permetran observar si l'impacte d'aquest nou abordatge es tradueix en millors resultats en la nostra àrea de salut. Si els resultats fossin positius, està prevista l'ampliació del programa a altres patologies cròniques prevalents en la nostra àrea en què l'adherència al tractament i el suport farmacoterapèutic tinguin relació amb els millors resultats en salut.

Conclusions

El desenvolupament tecnològic d'una eina mòbil i l'aplicació a la pràctica clínica comporta assegurar el compliment correcte de la protecció de les dades dels pacients, la seguretat i la qualitat de l'eina mitjançant els organismes competents actuals. Per assegurar la usabilitat de l'eina i saber que recull les necessitats bàsiques de la població a la qual està orientada, els mateixos pacients s'han d'involucrar en el desenvolupament d'aplicacions sanitàries. D'altra banda, resulta imprescindible la integració de les eines mòbil en les institucions sanitàries per millorar la transversalitat de la informació registrada, la comoditat del pacient i la sostenibilitat de la tecnologia.

Segons una anàlisi preliminar de les dades, els resultats obtinguts fins al moment permeten concloure que els pacients de menys de 1.5 anys de trasplantament són més adherents que els pacients crònics. Encara que en global, trobem xifres superiors de pacients no adherents a la medicació (immunosupressors i altra medicació concomitant) comparats amb les dades de la literatura publicada.

La integració del farmacèutic en l'equip clínic és una eina per millorar l'adherència terapèutica dels pa-

cients. L'eina mHeart és un suport dels professionals per detectar pacients no adherents, conèixer el perfil de no adherència i intervenir de forma individualitzada.

L'assaig clínic iniciat paral·lelament a la validació clínica està en curs i es preveu que acabi el juny del 2017. Si es confirma que els resultats són positius, la plataforma i el projecte assistencial en si podrien ser adaptables a altres patologies cròniques prevalents en la nostra àrea de salut en què la manca d'adherència és un factor determinant de l'efectivitat del tractament i de la supervivència del pacient.

Agraïments

Al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, per haver col·laborat en el desenvolupament del projecte mitjançant la concessió de la Beca Col·legial 2015-2016.

A Astellas Pharma pel suport inicial del projecte i per permetre el finançament de l'eina mHeart i el desenvolupament del projecte.

A l'Organització Catalana de Trasplantament (OCATT) pel seu suport i la visió institucional.

Agrair l'entusiasme mostrat pels representants del grup de suport als pacients trasplantats cardíacs i en llista d'espera de l'Hospital Clínic "Club de la Crema-llera" i l'Associació de pacients trasplantats cardíacs de l'Hospital de Bellvitge "Cors Nous".

Agrair especialment tots els pacients trasplantats de cor de l'HSCSP que han participat en l'estudi mHeart per la seva contribució i la bona predisposició que han demostrat en tot moment. Sense la seva col·laboració aquest projecte no hauria estat possible.

BIBLIOGRAFIA

1. Roussel JC, Baron O, Périgaud C, Bizouarn P, Pattier S, Habash O, et al. Outcome of Heart Transplants 15 to 20 Years Ago: Graft Survival, Post-transplant Morbidity, and Risk Factors for Mortality. *J Hear Lung Transplant*. 2008;27(5):486–93.
2. Lindenfeld J, Page RL, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes B, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient - Part III: Common medical problems. *Circulation*. 2005;111(1):113–7.
3. Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis [Internet]*. 2015 [cited 2016 Nov 6];7(3):549–51.
4. Bryant BM, Libby AM, Metz KR, Page RL, Ambardekar A V., Lindenfeld J, et al. Evaluating Patient-Level Medication Regimen Complexity Over Time in Heart Transplant Recipients. *Ann Pharmacother [Internet]*. 2016.
5. Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, et al. Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in adults: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2010;81(2):148–54.
6. Dobbels F, De Geest S, Van Cleemput J, Droogne W, Vanhaecke J. Effect of late medication non-compliance on outcome after heart transplantation: A 5-year follow-up. *J Hear Lung Transplant*. 2004;23(11):1245–51.
7. Berben L, Denhaerynck K, Dobbels F, Engberg S, Vanhaecke J, Crespo-Leiro MG, et al. Building research initiative group: Chronic illness management and adherence in transplantation (BRIGHT) study: Study protocol. *J Adv Nurs*. 2015;71(3):642–54.
8. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: The Swiss Transplant Cohort S. *Transpl Int*. 2014;27(7):657–66.
9. Organización Mundial de la Salud (OMS). Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. 2004;127–32.
10. O'Grady JGM, Asderakis A, Bradley R, Burnapp L, McPake DM, Perrin M, et al. Multidisciplinary insights into optimizing adherence after solid organ transplantation. *Transplantation [Internet]*. 2010;89(5):627–32.
11. Milfred-laforest SK, Chow SL, Didomenico RJ, Dracup K, Ensor CR, Gattis-stough W, et al. PRN O PINION P APERS Clinical Pharmacy Services in Heart Failure : An Opinion Paper from the Heart Failure Society of America and. 2013;33(5):529–48.
12. Staino C, Lewin JJ 3rd, Nesbit TW, Sullivan B EC. Survey of transplant-related pharmacy services at large comprehensive transplant centers in the United States. *Prog Transplant*. 23(1):23–7.
13. European Commission. Green Paper on mobile Health ("mHealth"). 2014;1–20.
14. Kay M. mHealth: New Horizons for Health through Mobile Technologies. *World Heal Organ*. 2011;3:66–71.
15. PricewaterhouseCoopers. Socio-economic impact of mHealth. An assessment report for the European Union. 2013;(June):1–28.
16. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E SR. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil Life Res*. 2002;11(3):193–205.
17. Sackett DL SJ. The magnitude of compliance and non-compliance. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Ed Compliance Heal care. Balt John Hopkins. 1979;
18. Val Jiménez A, Amorós Ballesteros G, Martínez P F, ML LM. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Aten Primaria*. 1992;10:767–70.
19. Carbonell Abella C, Guañabens Gay N, Regadera Anechina L, Marín Rives JA, Taverna Llauredó E, Ayechu Redín MP. Análisis del cumplimiento terapéutico en mujeres con osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):299–304.
20. Ortega Suarez FJ, Al. E. Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología*. 2011;31(6):690–6.
21. Marsicano, E. de O., Fernandes, N. da S., Colugnati, F., Grincenkova, F. R. dos S., Fernandes, N. M. da S., De Geest, S., & Sanders-Pinhoiro, H. (2013). Transcultural adaptation and initial validation of Brazilian-Portuguese version of the Basel assessment of adherence to immunosuppressive medications scale (BAASIS) in kidney transplants. *BMC Nephrology*. 2013
22. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):858–73.

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/revi2a.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



BEQUES COL·LEGIALS

Risc de sagnat en els anticoagulants d'acció directa en comparació amb els antivitamina K en la pràctica clínica habitual

M. P. Mas, Cap de Servei. Servei de Farmàcia. Hospital General Granollers.

C. Pardo, Cap clínic. Servei de Farmàcia. Hospital General Granollers.

A. Martí, Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. Hospital General Granollers.

E. Pastor, Farmacèutica. Servei d'Atenció Primària Vallès Oriental.

C. Morales, Servei d'Atenció Primària Vallès Oriental.

Els últims 70 anys, els antagonistes de la vitamina K (AVK), acenocumarol i warfarina, han constituït el tractament anticoagulant d'elecció en la prevenció de recurrències tromboembòliques en malalts amb fibril·lació auricular i tromboembolisme venós.

Tot i així, són ben conegudes les limitacions que presenta aquest grup de fàrmacs com ara un nombre elevat d'interaccions amb altres fàrmacs i amb els aliments i la necessitat de fer un seguiment de l'INR a causa de la variabilitat en el seu comportament farmacocinètic. El risc de reaccions adverses els han implicat en un gran nombre d'ingressos hospitalaris, urgències i complicacions hemorràgiques.¹

En els últims anys s'han comercialitzat anticoagulants orals nous dirigits a altres dianes específiques de la coagulació, concretament inhibidors de la trombina (dabigatran) i del factor Xa (rivaroxaban, apixaban i edoxaban), d'aquí que rebin el nom d'anticoagulants d'acció directa (ACOD). Aquests fàrmacs es presenten amb els avantatges següents: prescripció a dosis fixes, inici i final d'acció farmacològica relativament ràpida, perfil d'interaccions més reduït

que els AVK i sense necessitat de monitoratge de laboratori.

Malgrat aquest perfil farmacològic que els aproxima a l'anticoagulant ideal, no s'han de passar per alt alguns dels punts febles que presenten com la variabilitat amb relació a l'excreció renal, la manca de proves de laboratori àmpliament disponibles per mesurar l'activitat anticoagulant quan es requereix i una experiència clínica limitada en cas de sobredosi o hemorràgia greu.^{2,3}

Des que els ACOD van ser introduïts, gran part dels treballs publicats s'han realitzat amb l'objectiu de comprovar si les característiques d'aquest grup de fàrmacs representen un pas endavant en termes d'eficàcia i seguretat i les implicacions que poden tenir en la pràctica clínica.

Alguns estudis de cohorts aporten informació de la seguretat d'aquests nous anticoagulants. L'estudi de Abraham et al.⁴ va observar que els pacients més grans de 75 anys presentaven un major risc d'hemorràgia gastrointestinal amb ACOD que amb warfarina. Altres estudis obtenen resultats similars.⁵⁻⁹

Pel que fa a l'hemorràgia intracranial alguns estudis apunten que els ACOD podrien presentar un risc inferior

Taula 1. Retirades

Especialitat	Intervenció Quirúrgica d'alt risc	ACOD (N 168)	AVK (N 34)
Traumatologia	Reemplaçament parcial o total de maluc o de genoll	161	5
	Fractura pelvis		2
Cirurgia CV	Valvulopaties aòrtiques		6
Cirurgia General	Tiroides		1
	Procediments oncològics majors		5
Urologia	Nefrectomies, RTU pròstata, RTU vesical	2	
Èxitus / Trasllats		5	12
No tractament període seguiment			3

Taula 2. Característiques basals dels pacients amb ACOD o AVK

Variables	ACOD n (%)	AVK n (%)	Total n (%)	p-valor
Sociodemogràfiques	210	344	554	
EDAT mitjana (SD)	73,21 (13,90)	72,90 (14,31)	73,02 (14,15)	0,799
18-64 anys	55 (26,19%)	85 (24,71%)	140 (25,27%)	0,593
65-74	42 (20,0%)	82 (23,84%)	124 (22,38%)	
≥75	113 (53,81%)	177 (51,45%)	290 (52,35%)	
SEXE				
Home	96 (45,71%)	194 (56,40%)	290 (52,35%)	0,018
Dona	114 (54,29%)	150 (43,60%)	264 (47,65%)	
INSTITUCIONALITZAT				
No	201 (95,71%)	332 (96,51%)	533 (96,21%)	0,652
Sí	9 (4,29%)	12 (3,49%)	21 (3,79%)	
Variables	ACOD n (%)	AVK n (%)	Total n (%)	p-valor
Clíniques				
PES mitjana (SD)	78,98 (17,18)	81,92 (17,24)	80,80 (17,26)	0,071
<60 Kg	23 (12,6%)	27 (9,12%)	50 (10,46%)	0,223
IMC mitjana (SD)	29,80 (5,84)	31,10 (6,42)	30,61 (6,23)	0,085
Filtrat glomerular mediana (p25-p75)	60 (53-60)	60 (56-60)	60 (55-60)	0,190
Comorbiditats				
Fibril·lació auricular	156 (74,29%)	137 (39,83%)	293 (52,89%)	<0,001
Cardiopatia isquèmica	33 (15,71%)	43 (12,50%)	76 (13,72%)	0,309
Insuficiència cardíaca	41 (19,52%)	41 (11,92%)	82 (14,8%)	0,019
Hipertensió	144 (68,57%)	224 (65,12%)	368 (66,43%)	0,458
AVC/ TIA	40 (19,05%)	41 (11,92%)	87 (15,7%)	0,094
Diabetis	51 (24,29%)	83 (24,13%)	134 (24,19%)	1
Història prèvia de sagnat	5 (2,38%)	8 (2,33%)	13 (2,35%)	1
Història prèvia de sagnat gastrointestinal	4 (1,90%)	3 (0,87%)	7 (1,26%)	0,435
Diverticulosi	11 (5,24%)	23 (6,69%)	34 (6,14%)	0,586
Úlcera pèptica	4 (1,90%)	9 (2,62%)	13 (2,35%)	0,775
Demència	12 (5,71%)	19 (5,52%)	31 (5,6%)	1
Hepatopatia	0 (0%)	2 (0,58%)	2 (0,36%)	0,528
CHA₂DS₂-VASc mitjana (SD)	2,71 (1,36)	2,89 (1,19)	2,79 (1,28)	0,218
0-1	33 (21,15%)	18 (13,14%)	51 (17,41%)	
2-3	77 (49,36%)	74 (54,01%)	151 (51,54%)	
≥4	46 (29,49%)	45 (32,85%)	91 (31,06%)	
HAS_BLED mitjana (SDS)	---	2,04 (0,81)	2,04 (0,81)	---
Tractament estudi				
Naïve	107 (50,95%)	236 (68,60%)	343	<0,001
Temps de tractament (a partir del 2012) mitjana (SD) en mesos	15,24 (12,76)	26,64 (16,83)	22,32 (16,37)	<0,001

a warfarina.⁸⁻¹¹ L'estudi de Larsen et al.¹² en pacients que iniciaven tractament amb warfarina, va observar una major predisposició a sangrar que en pacients que ho feien amb un ACOD amb experiència prèvia o no amb warfarina.

En la metanàlisi de Ruff et al.¹³ pel que fa a hemorràgies, els autors conclouen que en pacients amb fibril·lació auricular no valvular, en comparació amb warfarina, els ACOD redueixen significativament la intracranial amb un risc similar de sagnat major, però més risc de sagnat gastrointestinal.

El risc de sagnat gastrointestinal en poblacions especials, l'impacte en el deteriorament renal i el risc de malaltia hepàtica són qüestions encara pendents de determinar.¹⁴

No s'ha d'oblidar que els nous anticoagulants orals s'han estudiat en un context estricte d'assaig clínic des del punt de vista de la inclusió de malalts, de manera que estudis poblacionals en àrees geogràfiques seguint criteris de pràctica clínica habitual poden aportar informació d'allò que podríem denominar el "món real", en el qual la coordinació entre els diferents àmbits assistencials (hospitalari, atenció primària i farmàcia comunitària) poden contribuir al coneixement de la seguretat i l'eficàcia d'aquests medicaments.

Objectiu principal

Estimar el risc de sagnat associat a l'ús dels anticoagulants d'acció directa (ACOD) dabigatran, rivaroxaban i apixaban comparat amb antagonistes de la vitamina K (AVK) en la pràctica clínica habitual.

Objectius específics

- Fer una estimació del risc de sagnat major dels ACOD i comparat amb el d'AVK.
- Fer una estimació del risc de sagnat no major clínicament rellevant dels ACOD i comparat amb el d'AVK.
- Fer una estimació del risc de sagnat associat dels ACOD i comparar-la amb els d'AVK en pacients naïve.
- Fer una estimació del risc de sagnat associat als ACOD i comparat amb els d'AVK en pacients en tractament previ amb AVK.
- Fer una estimació del risc d'hemorràgia intracranial dels

ACOD i comparat amb el d'AVK.

- Fer una estimació del risc d'hemorràgia gastrointestinal dels ACOD i comparat amb el d'AVK.

Objectius secundaris

- Descriure les indicacions d'ús i les característiques dels pacients en tractament amb algun ACOD en la pràctica clínica habitual.

Hipòtesi

Els pacients en tractament amb ACOD no presenten un risc superior de sagnat que els tractats amb AVK.

METODOLOGIA

Disseny. Estudi ambispectiu de cohorts amb recollida de dades retrospectiva amb un any més de seguiment prospectiu.

Àmbit territorial. Àrea de gestió assistencial (AGA) Vallès Oriental Central que comprèn nou equips d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut i l'Hospital General de Granollers.

Període d'estudi. De l'1 de gener del 2012 al 31 de desembre del 2015.

Població d'estudi. Criteris d'inclusió/exclusió

Cohort en tractament amb ACOD. Pacients $\geq$ de 18 anys amb tractament iniciat amb un ACOD a partir de l'1 de gener del 2012 i abans del 31 de desembre del 2014 en tractament previ o no amb AVK.

Cohort aparellada. Pacients $\geq$ de 18 anys en tractament amb AVK l'1 de gener del 2012 o que havien iniciat tractament amb AVK a partir de 1 de gener del 2012 i abans del 31 de desembre del 2014.

Cada pacient de la cohort en tractament amb ACOD s'ha aparellat 1:1 amb pacients de la cohort en tractament amb AVK en un "propensity score".

Mesura d'exposició a l'anticoagulant

Definim com a "pacient en exposició" aquell pacient al qui s'ha dispensat un envàs com a mínim de qualsevol dels fàrmacs anticoagulants en estudi, en el període comprès entre l'1 de gener del 2012 i el 31 de desembre del 2014. Extraïem informació detallada de les dispensacions dels an-

Taula 3. Hemorràgies segons tractament

	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No hemorràgia	204 (97,14%)	331 (96,22%)	535 (96,57%)	0,637
Hemorràgia	6 (2,86%)	13 (3,78%)	19 (3,43%)	

ticoagulants.

Definim el “pacient naïve” com aquell pacient que no ha rebut tractament anticoagulant com a mínim els darrers 12 mesos.

Seguiment

El seguiment dels pacients va ser fins al 31 de desembre del 2015 o bé fins que no es va presentar l'esdeveniment a estudi (sagnat major o no major clínicament rellevant), algun dels criteris d'exclusió o que s'hagués retirat el tractament anticoagulant.

Els pacients en seguiment tractats amb AVK i que havien canviat a ACOD van entrar a formar part de la cohort amb ACOD a partir d'aquell moment. La parella d'ACOD corresponent se li va assignar un aparellament nou amb AVK.

Els pacients en seguiment tractats amb ACOD i que havien canviat a AVK només van entrar en l'anàlisi el període en tractament amb ACOD.

Criteris d'exclusió

- Pacients ingressats per sotmetre's a intervenció quirúrgica d'alt risc
(http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Protocolo44TtoAnticoagulanteC.pdf) durant el tractament o 3 mesos abans d'iniciar el tractament
- Pacients en diàlisi
- Pacients sense metge d'atenció primària assignat en l'àmbit territorial de l'estudi
- Pacients sense accés a la informació (trasllat o èxits)

Variables dependents

- Primària: variable combinada de primer episodi de sagnat major o sagnat no major clínicament rellevant.

Sagnat major: sagnat de qualsevol òrgan que comporta l'ingrés hospitalari.

Sagnat no major clínicament rellevant: sagnat de qualsevol òrgan atès al servei d'urgències hospitalari o unitat de geriàtrics aguditzats sense necessitat d'ingrés hospitalari.

- Secundàries
 - Primer episodi de sagnat major
 - Primer episodi de sagnat no major clínicament rellevant
 - Primer episodi d'hemorràgia gastrointestinal
 - Primer episodi d'hemorràgia intracranial
 - Primer episodi d'hemorràgia en altres localitzacions
- Per al registre vam utilitzar la classificació estadística internacional de malalties i problemes relacionats amb la salut, 9a revisió (ICD 9) (annex 1).

Variables independents

- Variables sociodemogràfiques: edat, sexe, institucionalització
- Variables clíniques: pes, talla, IMC, filtrat glomerular
- Comorbiditat: fibril·lació auricular, cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, AVC/atac isquèmic transitori, tromboembolisme venós, diabetis, història prèvia de sagnat, història prèvia de sagnat gastrointestinal, diverticulosi, úlcera pèptica, demència,

Taula 4. Tipus d'hemorràgia

	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No hemorràgia	204 (36,82%)	331 (59,75%)	535 (96,57%)	0,787
Intracranial	1 (0,18%)	4 (0,72%)	5 (0,90%)	
Gastrointestinal	2 (0,36%)	2 (0,36%)	4 (0,72%)	
Altres localitzacions	3 (0,54%)	7 (1,26%)	10 (1,81%)	
HEMORRAGIA INTRACRANIAL	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No hemorràgia intracranial	209 (99,52%)	340 (98,84%)	549 (99,10%)	0,654
Intracranial	1 (0,48%)	4 (1,16%)	5 (0,90%)	
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No hemorràgia gastrointestinal	280 (99,29%)	342 (99,42%)	550 (99,28%)	0,636
Gastrointestinal	2 (0,71%)	2 (0,58%)	4 (0,72%)	

Taula 5. Gravetat de l'hemorràgia

	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No sagnat	204 (97,14%)	331 (96,22%)	535 (96,57%)	0,871
Sagnat major	4 (1,90%)	7 (2,03%)	11 (1,99%)	
Sagnat no major CR	2 (0,95%)	6 (1,74%)	8 (1,44%)	

SAGNAT MAJOR	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No sagnat major	206 (98,10%)	337 (97,97%)	543 (98,01%)	1.000
Sagnat major	4 (1,90%)	7 (2,03%)	11 (1,99%)	

SAGNAT NO MAJOR CR	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No Sagnat No major CR	208 (99,05%)	338 (98,26%)	546 (98,56%)	0,716
Sagnat No major CR	2 (0,95%)	6 (1,74%)	8 (1,44%)	

malaltia hepàtica.

Es va utilitzar pel seu registre la classificació estadística internacional de malalties i problemes relacionats amb la salut, 10a revisió (CIM 10) (Annex 2).

- Raó internacional normalitzada (INR) en els pacients en tractament amb AVK.
- Escala de risc tromboembòlic CHA₂DS₂-VASc en pacients amb fibril·lació auricular (annex 3).
- Escala de risc de sagnat HAS-BLED (annex 4).

Mida de la mostra

Tots els pacients ≥ 18 anys en tractament amb un ACOD des de l'1 de gener del 2012 fins al 31 de desembre del 2014 i els pacients en tractament amb AVK de la cohort aparellada.

Fonts d'informació

- La informació dels esdeveniments objecte d'estudi i ingressos hospitalaris, a urgències o a la unitat de geriàtrics aguditzats l'obtenim de la base de dades conjunt mínim bàsic de dades a l'alta hospitalària (CMBD) de l'Hospital General de Granollers.
- Les dades de dispensació dels anticoagulants per calcular la selecció de la mostra i el temps de tractament les vam obtenir de la base de dades DATAMART de dispensacions del CatSalut.
- La informació de les variables sociodemogràfiques, la comorbiditat i les variables clíniques l'obtenim de la base de dades generada per la història clínica informatitzada d'atenció primària (ECAP) de l'Institut Català de la Salut.

Anàlisi estadística

La depuració de les dades cercant valors no habituals o il·lògics o errors de registre amb la finalitat d'assegurar-ne la qualitat.

Una anàlisi descriptiva univariant de les principals característiques dels pacients. Per cada una de les variables calculem la freqüència i el percentatge per a les variables qualitatives i la mitjana i la desviació estàndard o mediana i rang interquartil per a les variables quantitatives.

Una anàlisi bivariant de totes les variables d'interès amb la variable consum ACOD /consum AC i per calcular la significació estadística fem les proves T-student, Mann-Whitney (per a les variables contínues) i la prova F de Fisher per a les variables categòriques.

Per calcular el *propensity score* (PS) en primer lloc una anàlisi univariable per identificar i prioritzar les covariables i posteriorment generem l'equació de regressió logística i calculem el *propensity* de cada individu de la mostra. Avaluem la capacitat discriminatòria mitjançant l'àrea sota la corba ROC (receiver operating characteristic) i tots els valors surten més grans de 0,70. Finalment, fem un aparellament tenint en compte el PS.

Una imputació múltiple, amb N imputacions, en què N és el % de missings totals, amb un mínim de 5 i un màxim de 10 imputacions.

El model de regressió de Cox per calcular la raó de taxes instantànies (HR) dels esdeveniments objecte d'estudi per cada combinació de tractament.

PLA DE TREBALL

El pla de treball de l'equip investigador es va desenvolupar sobre la base de les activitats següents: elaboració del protocol operatiu de l'estudi, definició operativa de paràmetres i variables per a la inclusió de pacients a partir de les bases de dades clíniques i de dispensació, anàlisi de cohorts per a la selecció de la mostra, elaboració de la base de dades per el registre de les variables pròpies de l'estudi, recollida de dades i seguiment, depuració de la base de dades i posterior anàlisi i, finalment, la interpretació de l'anàlisi estadística i avaluació dels resultats.

RESULTATS

Característiques dels pacients

Es van identificar un total de 450 pacients en tractament amb ACOD i 4.856 en tractament amb AVK. Es van excloure 1.207 pacients per trasllat o èxits.

Els pacients en tractament amb ACOD inclosos van ser aparellats 1:1 amb 378 pacients en tractament amb AVK respectivament.

Van ser retirats de l'estudi 202 pacients per trasllat, èxits i intervencions quirúrgiques d'alt risc (taula 1).

Entre cohorts no hi va haver diferències significatives en cap de les variables a excepció que hi havia més homes en tractament amb AVK que amb ACOD.

Pel que fa a les comorbiditats es va observar una major proporció de pacients amb fibril·lació auricular i amb insuficiència cardíaca en la cohort en tractament amb ACOD.

Les cohorts també van ser comparables quan es va calcular l'escala CHA₂DS₂-VASc amb un valor mitjà igual a 2,79.

La mitjana de tractament dels pacients amb ACOD va ser de 15 mesos i per als d'AVK de 27 mesos.

Resultats

Els ACOD no van presentar un major risc de sagnat que

els AVK (HR crua 0.96, 95% IC 0.36 – 2.56; p=0.936).

En l'anàlisi per tipus d'hemorràgia no es van observar diferències significatives entre cohorts ni en l'hemorràgia intracranial ni en la gastrointestinal (Taula 4).

Tampoc es van observar diferències en la gravetat de l'hemorràgia (sagnat major i sagnat no major clínicament rellevant) (taula 5).

Els resultats segueixen la mateixa tendència quan l'anàlisi es fa per pacients naïve i no naïve i no hi ha diferències significatives en cap de les variables estudiades (taula 6).

En l'anàlisi de sensibilitat ajustada per edat, sexe, diabetis i CHA₂DS₂-VASc tampoc els ACOD no presenten més risc de sagnat que els AVK (HR ajustada 1.39, 95% IC 0.43 – 4.46, p=0.582) (taula 7).

Tal com s'observa en la taula 7 a més edat, el risc de sagnat pels ACOD augmenta i per contra com més risc tromboembòlic menor risc de sagnat.

DISCUSSIÓ

En aquest estudi hem observat que el risc de sagnat és similar entre els nous anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) i els antivitamina K (acenocumarol, warfarina).

Els resultats són similars quan l'anàlisi es fa per tipus d'hemorràgia (intracranial, gastrointestinal, altres localitzacions) o per gravetat (major o no major clínicament rellevant).

La proporció de pacients naïve amb sagnat és semblant a la de pacients no naïve, tant per al grup tractat amb ACOD com per el que portava AVK.

El risc de sagnat augmenta amb l'edat pels ACOD en comparació amb els AVK. Els pacients en tractament amb ACOD i amb major risc tromboembòlic presenten un menor risc de sagnat en comparació amb els tractats amb AVK.

Comparació amb altres estudis

Una metaanàlisi¹³ a partir dels assaigs clínics aleatoritzats fets amb els anticoagulants nous comparats amb

Taula 6. Hemorràgia segons tractament previ o no amb anticoagulant

PACIENTS NAÏVE	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No hemorràgia	104 (97,20%)	228 (96,61%)	332 (96,79%)	1.000
Hemorràgia	3 (2,80%)	8 (3,39%)	11 (3,21%)	
PACIENTS TRACTAMENT PREVI	ACOD n (%)	AVK n (%)	TOTAL n (%)	p-valor
No hemorràgia	100 (97,09%)	103 (95,37%)	203 (96,21%)	0,722
Hemorràgia	3 (2,91%)	5 (4,63%)	8 (3,79%)	

Taula 7. Anàlisi de supervivència

	HAZART RATIO	IC 95%	p-valor
ACOD vs AVK	1,39	(0,43-4,46)	0,582
Dona vs home	2,85	(0,66-12,33)	0,160
Edat (anys)	1,15	(1,05-1,26)	0,002
Diabetis vs no diabetis	13,58	(2,82-65,35)	0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc			
0-1	1,00		0,033
2-3	0,04	(0,00-0,58)	
>=3	0,01	(0,00-0,35)	

warfarina (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI) examina el risc de sagnat d'aquests. El risc de sagnat major és similar a la warfarina, tot i que hi ha un risc més elevat d'hemorràgia gastrointestinal i inferior pel que fa a l'hemorràgia intracranial.

En comparació amb els assaigs clínics, la població del nostre estudi presenta algunes diferències. És més gran, la proporció de pacients amb edat >75 és superior, hi ha més proporció de dones i difereix dels estudis RE-LY i ARISTOTLE en el risc tromboembòlic, hi ha més proporció de pacients amb un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 .¹⁵⁻²⁰

Molts estudis observacionals s'han centrat en població amb fibril·lació auricular no valvular sense tractament previ amb anticoagulant amb resultats no sempre consistents encara que sí que s'observa un risc menor d'hemorràgia intracranial en molts. Quan analitzem variables com el sagnat major o el gastrointestinal, les dades són més inconsistentes i, de vagades el risc difereix segons el tipus d'anticoagulant.²¹⁻²⁷

En el nostre estudi hem avaluat la seguretat dels nous anticoagulants en una població més amplia, entre la qual vam incloure pacients en tractament, naïve i no naïve, de qualsevol indicació i no vam observar diferències amb els AVK. Aquests resultats serien consistents amb dos estudis observacionals^{4,28} en els quals es van incloure pacients en tractament anticoagulant amb fibril·lació auricular i sense i el risc de sagnat gastrointestinal va ser similar a warfarina.

Les diferències observades poden estar relacionades amb la població d'estudi, amb comorbiditats i edat diferents, i també amb el grau d'exposició al fàrmac que difereix entre uns estudis i altres.

L'edat apareix com un factor de risc de sagnat pels

ACOD en alguns estudis tal com hem observat en el nostre. En l'estudi de Abraham et al 4 el risc de sagnat gastrointestinal s'incrementa a partir dels 75 anys.

Limitacions

Pel que fa a les limitacions del nostre estudi cal destacar:

1. La pèrdua d'informació dels pacients èxits i trasllats.
2. Haver assumit que el fàrmac dispensat era fàrmac consumit.
3. El petit nombre d'esdeveniments podria no permetre tenir prou poder estadístic per detectar diferències significatives.
4. La grandària de la mostra no ha permès l'anàlisi diferenciat per tipus d'ACOD.
5. La validació dels esdeveniments identificats per confirmar que el sagnat estigués relacionat amb l'anticoagulant podrien haver reduït la captura d'aquests.
6. El temps d'exposició al fàrmac podria haver estat insuficient per detectar esdeveniments a més llarg termini.

CONCLUSIONS

Els resultats d'aquest estudi suggereixen que els ACOD no presenten un major risc de sagnat comparats amb els AVK ni per tipus ni per gravetat de l'hemorràgia i, el mateix passa en pacients amb tractament anticoagulant previ o sense i en pacients amb fibril·lació auricular o sense.

Els pacients de més edat sembla que podrien ser més vulnerables als ACOD i podrien tenir un major risc de sagnat amb aquests fàrmacs. Caldria ser prudent en l'ús en aquesta població.

Estudis com aquest són necessaris per aportar informació sobre la seguretat d'aquests fàrmacs en la pràctica clínica real.

ANNEX 1. Classificació estadística internacional de malalties i problemes relacionats amb la salut, 9a revisió (ICD 9)

430	Hemorràgia subaracnoïdal
431	Hemorràgia intracerebral
285.1	Anèmia post hemorràgica aguda
372.72	Hemorràgia conjuntival
423.0	Hemopericardi
432.0	Hemorràgia subdural
432.1	Hemorràgia subdural
432.9	Hemorràgia intracraneal no traumàtica no especificada
459.0	Hemorràgia inespecífica
569.3	Hemorràgia recte i anus
578.0	Hematèmesi
578.1	Sang en femta
578.9	Hemorràgia gastrointestinal inespecífica
599.7*	Hematúria
719.10	Hemartrosi
719.15	Hemartrosi maluc
719.16	Hemartrosi genoll
784.7	Epistaxi
786.30	Hemoptisi
790.92	Perfil anormal de coagulació
852.4*	Hemorràgia epidural
998.11	Hemorràgia que complica un procediment
998.12	Hemorràgia que complica un procediment

ANNEX 3. Escala d'estratificació de risc trombotic CHA2DS2-VASc

Característica	Puntuació
C (cardiac failure): insuficiència cardíaca/disfunció ventricular esquerra	1
H (hypertension): hipertensió arterial	1
A (age): Edat ≥ 75 anys	2
D (diabetes): diabetis mellitus	1
S (stroke): ictus, AIT (accident isquèmic transitori) previ, embolisme perifèric previ	2
V (vascular): malaltia vascular: cardiopatia isquèmica, arteriopatia perifèrica, placa aòrtica	1
A (age): edat 65 -74 anys	1
Sc (sex category): sexe femení	1
Puntuació màxima	9

ANNEX 2. Classificació estadística internacional de malalties i problemes relacionats amb la salut, 10a revisió (CIM 10)

Codi CIM-10	Diagnòstic
I48	Fibril·lació i aleteig [flutter] auriculars
I21*	Infart agut de miocardi
I22*	Infart de miocardi subsegüent
I50.0	Insuficiència cardíaca congestiva
I50.1	Insuficiència ventricular esquerra
E10	Diabetis mellitus insulíndependent
E11	Diabetis mellitus no insulíndependent
E12	Diabetis mellitus relacionada amb la malnutrició
E13	Altres diabetis mellitus especificades
E14	Diabetis mellitus no especificada
I60*	Hemorràgia subaracnoïdal
I61*	Hemorràgia intracerebral
K92.2	Hemorràgia gastrointestinal no especificada
K57*	Malaltia diverticular de l'intestí
I10	Hipertensió (primària) essencial
I63	Infart cerebral
I64	Accident vascular cerebral no especificat com a hemorràgia o infart
I81	Trombosi de la vena porta
I82	Altres embòlies i trombosis venoses
F00*	Demència en la malaltia d'Alzheimer
F01	Demència vascular
K26	Úlcera duodenal
K27	Úlcera pèptica de localització no especificada
K25	Úlcera gàstrica
K28	Úlcera gastrojejunal
K29	Gastritis i duodenitis
I25.1	Cardiopatia ateroscleròtica
N17	Fallida renal aguda
N18	Fallida renal crònica
N19	Fallida renal no especificada
K70	Hepatopatia alcohòlica
K71	Hepatopatia tòxica
K72	Fallida hepàtica no classificada a cap altre lloc
K73	Hepatitis crònica no classificada a cap altre lloc
K74	Fibrosi i cirrosi hepàtiques
K75	Altres hepatopaties inflamatòries
K76	Altres malalties del fetge
K77*	Trastorns hepàtics en malalties classificades en un altre lloc

ANNEX 4. Escala d'estratificació de risc hemorràgic HAS-BLED

Característica	Puntuació
Hipertensió (no controlada, PAS>160mmHg)	1
Malaltia renal (diàlisi, transplantament o creatinina >2,6mg/dl)	1
Malaltia hepàtica (cirrosi hepàtica, bilirubina >2xnormal, GOT,GPT o FA >3xnormal)	1
Ictus previ, AIT, embolisme perifèric previ	1
Sagnat previ o predisposició a l'hemorràgia	1
INR làbil	1
Edat >65 anys	1
Fàrmacs com AINE o antiagregants que interfereixin en l'hemostàsia	1
Abús d'alcohol	1
Puntuació ≥ 3 indica risc de sagnat alt	

BIBLIOGRAFIA

- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;12(C):33-41.
- Gómez D, Paladio N, Almazán C. Dabigatran etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral i de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/normatives_instruccions/documents/arxiu/instruccio_03-2011_informe_dabigatran.pdf
- AEMPS. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT/V2/18122012 Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Desembre 2012. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/va/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales_UT_V2_18122012.pdf
- Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015 Apr 24;350:h1857.
- Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:126-34
- Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A, Chrischilles E, Cram P. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med.* 2014;127:1179-85.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015 13;131:157-64.
- Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2015;175:18-24.
- Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2016;116:754-63.
- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 13;5(6). pii: e003725.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2264-73.
- Larsen TB, Gøst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GY. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127:650-6.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383:955-62.
- Raschi E, Bianchin M, Ageno W, et al. Risk-Benefit Profile of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Established Therapeutic Indications: An Overview of Systematic Reviews and Observational Studies. *Drug Saf (2016).* doi:10.1007/s40264-016-0464-3.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376:975-83.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study -. *Circ J.* 2012;76:2104-11.
- ARISTOTLE-Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365: 981-92.
- AVERROES- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364: 806-17.
- Lee S, Monz BU, Clemens A, Brueckmann M, Lip GY. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2012 Dec 14;2(6). pii: e001768. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001768.
- Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a "real-world" observational study in the United States. *Int J Clin Pract.* 2016 ;70:752-63.
- Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost.* 2016 Aug 19;116(5).
- Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016 Jun 16;353:i3189.
- Korenstra J, Wijtvliet EP, Veeger NJ, Geluk CA, Bartels GL, Posma JL, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18:1319-27.
- Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin.* 2016 Sep 20:1-7.
- Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and Safety of Dabigatran and Warfarin in Real-World US Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Retrospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2015 Apr 10;4(4). pii: e001798.
- Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1317-25.
- Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015 Apr 24;350:h1585.

Espigolant

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

Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children

Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J,
Igartua C, Pivniouk V, Murray SE i
col·laboradors

N Engl J Med. 2016 Aug 4;375(5):411-
21. doi: 10.1056/NEJMoa1508749

L'augment, els últims cinquant anys, de casos d'al·lèrgia i asma en països del primer món suggereix que l'entorn també hi juga un paper fonamental. Els estudis publicats mostren una protecció important contra aquests problemes dels nens que han crescut en ambients rurals, especialment els que ho han fet en contacte amb animals i alhora amb nivells elevats de microorganismes, però l'efecte d'aquest entorns amb formes de vida tradicionals no està prou definit.

Als Estats Units, les poblacions agrícoles amish i hutterites són similars en molts aspectes, però els primers segueixen pràctiques tradicionals i els segons han incorporat formes industrials a les tasques. Per altra banda, també s'ha vist que aquests dos grups de població són diferents quant a prevalença d'asma, però no se sap quina resposta immunològica acompanya aquest fet.

Els dos grups, emigrats als Estats Units el segle XVIII i XIX durant la reforma protestant, són originaris d'Europa, els amish de Suïssa i els hutterites del sud del Tirol. Des d'aleshores els dos grups s'han mantingut aïllats de la resta de grups poblacionals. Els seus estils de vida són similars pel que fa a factors que es poden con-

siderar influents en el risc de presentar asma, grau de vacunació infantil, mínima exposició al fum del tabac i a la pol·lució, lactància de durada llarga, poca obesitat infantil ... Mentre els amish treballen la terra de forma tradicional, amb cavall per fer les feines al camp i el transport i viuen en família única, els hutterites viuen en comunitats àmplies fortament industrialitzades per a les tasques al camp.

I, curiosament, les dades recollides fins ara donen una prevalença d'asma als amish en comparació als hutterites del 5,2% entre els primers i del 21,3% els segons, i una prevalença de sensibilització al·lèrgica del 7,2% davant el 33,3%.

Amb aquesta informació els signants de l'article van estudiar el novembre de 2012, 30 nens amish que vivien a Indiana i el desembre, 30 nens hutterites que vivien a Dakota del Sud, de perfils similars als amish. L'estudi es va fer amb la col·laboració de la Universitat de Chicago i l'Hospital St Vincent d'Indianàpolis.

Un dels pares de cada nen/a va respondre a un qüestionari sobre símptomes asmàtics i diagnòstics previs. Cap nen/a amish tenia asma i sis (el 20%) dels hutterites en presentaven, amb resultats similars al d'estudis anteriors. Els nivells totals en sang d'IgE i el nombre de nens/es amb nivells d'IgE elevats davant d'al·lèrgies comunes també era menor en el grup dels amish.

Els autors de l'article van estudiar les exposicions ambientals, genètica familiar, i el perfil immunològic de 60 nens amb mesurament dels nivells d'al·lèrgens i endotoxines i del microbioma de les mostres de pols de l'interior

de les cases. Alhora van recollir mostres sanguínies per mesurar les IgE, resposta de citocines i expressió genètica i també fenotip leucocitari en sang perifèrica.

En quatre de cada deu cases amish i en una de cada deu d'hutterites es van localitzar al·lèrgens comuns (de gats, gossons, àcars, ...).

Els resultats obtinguts van mostrar diferències remarcables en la prevalença d'asma entre els nens d'ambdós grups malgrat tenir històries genètiques i estils de vida similars.

Els autors reconeixen que l'estudi té limitacions, en primer lloc no hi van poder incloure nens més petits de sis anys, les mostres les van recollir en un moment concret i el nombre de participants va ser relativament petit. Això pot fer que s'hagi perdut informació sobre el desenvolupament del sistema immunitari en fases crítiques de maduració. També ressalten que el nombre de mostres de pols domèstica també va ser limitat i, per tant, les afirmacions sobre el microbioma present també poden no recollir el que realment s'hi pot trobar.

Però encara que es va fer en un nombre limitat de nens els autors conclouen que n'hi havia prou per evidenciar diferències significatives en la prevalença d'asma, i perfil immunològic, diferències que semblen indicar la presència de factors ambientals forts com a causa ja que hi ha característiques genètiques similars.

Finalment els autors diuen que el seu treball suggereix que la susceptibilitat a l'asma queda incrementada quan l'estimulació immunitària innata és feble.

Rhythmic Oxygen Levels Reset Circadian Clocks through HIF1 α

Adamovich Y, Ladeuix B, Golik M, Koeners MP, Asher G

Cell Metabolism, 2016;

DOI:10.1016/j.cmet.2016.09.014

La llum és el sincronitzador principal del ritme circadiari, però també ho són encara que menys la pauta horària d'alimentació i la temperatura. En aquest article els autors revisen el paper de l'oxigen en la resincronització del ritme.

Havien mesurat els nivells d'oxigen en les cèl·lules de ratolí i havien detectat la presència de ritme en l'oxigenació cel·lular, ja que el procés d'ingesta de nutrients i el manteniment de la temperatura corporal estan molt relacionades amb el consum d'oxigen.

Aleshores van establir la hipòtesi que l'oxigen també podria actuar com a sincronitzador. Per funcionar com a tal feien falta dues coses: que per si mateix presentés un ritme circadiari i que els oscil·ladors perifèrics fossin sensibles a les variacions del nivell d'oxigen dintre d'uns nivells fisiològics.

Van poder provar que hi havia ritme circadiari en els nivells d'oxigen en sang i teixits, i que canviant un 3%, dues vegades al dia, la concentració d'oxigen en les cèl·lules de ratolí podien sincronitzar-les altra vegada al ritme circadiari. Van suposar que la subunitat alfa del factor 1 induïble per hipòxia (HIF- α) era l'enllaç entre l'oxigen i el rellotge circadiari perquè regula l'homeòstasi cel·lular i perquè cèl·lules amb nivells baixos d' HIF- α no es resincronitzaven en resposta als

nivells d'oxigen.

Posteriorment, estudiaren els efectes de l'oxigen en les alteracions del ritme circadiari conseqüència del *jetlag*. Van observar que modificar els nivells d'oxigen no canviava directament el ritme però sí que ajudava a adaptar els horaris de menjar i dormir de forma més ràpida.

Actualment les companyies aèries estudien augmentar la pressió en cabina durant els vols i posar-hi l'equivalent a alçades no tant altes per evitar que els passatgers presentin els problemes de mareig derivats del nivells baixos d'oxigen. Si el que els autors han trobat en rosegadors, ho acaben confirmant també en les persones, potser hi haurà menys mareig quan augmentin l'oxigen en els vols, però es perdrà facilitat de recuperació del *jetlag*.

NLLSS: Predicting Synergistic Drug Combinations Based on Semi-supervised Learning
Xing Chen, Biao Ren, Ming Chen, Quanxin Wang, Lixin Zhang, Guiying Yan.

PLOS Computational Biology, juliol 2016 DOI:10.1371/journal.pcbi.1004975

Els darrers anys, les infeccions hospitalàries per fongs s'han incrementat en pacients amb sistemes immunitaris debilitats ja sigui per càncer, transplantament d'òrgans o per SIDA.

La combinació de fàrmacs és un dels recursos usats per vèncer les resistències ja que biològicament és més difícil que el microorganisme pugui suportar l'activitat de més d'un medicament. La combinació de dos o més medicaments sinèrgics pot

incrementar l'eficàcia del tractament i permetre l'administració de dosis més baixes per evitar-ne la toxicitat.

Tradicionalment, la cerca d'aquestes combinacions efectives s'ha fet de manera experimental identificant totes les possibles combinacions, però fer-ho així significa un cost elevat en temps i en diners. Per evitar aquest problema els autors dirigits pel professor Yan Guiying de l'Acadèmia Xinesa de Ciències van crear un algorisme anomenat *Network-based Laplacian regularized Least Square Synergistic* (NLLSS) per preveure les combinacions sinèrgiques potencials. Ho van fer integrant diferents tipus d'informació des de sinèrgies conegudes, combinacions de les quals no tenien evidència de sinèrgia, interaccions i estructures químiques.

Van revisar les bases de dades de *PubMed*, *Google Scholar* i *Web of Knowledge* i fer cerques per paraules clau *synergy*, *synergic*, *synergistic*, *synergism*, *interaction* i *combination* i van trobar 75 combinacions sinèrgiques d'antifúngics confirmades.

Després van usar NLLSS per fer la predicció de combinar fàrmacs sinèrgics per tractar *Candida albicans*. Així van validar 7 de les 13 combinacions sinèrgiques, que poden aportar tractaments nous per superar les resistències d'aquest patògen.

Amb aquests resultats afirmen que l'NLLSS és una estratègia eficaç per identificar possibles combinacions sinèrgiques d'antifúngics i proporcionar informació sobre els mecanismes que les conformen.

El farmacèuticonline sempre al seu costat www.farmaceuticonline.com



... i molt més

FARMACOTERÀPIA

Lesinurad: un nou fàrmac per al tractament de la hiperuricèmia.

C. Chaguaceda, farmacèutic resident, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

M. Rovira, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut de Barcelona Esquerra (CAPSBE)

J. M. Sotoca, farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut de Barcelona Esquerra (CAPSBE)

Què és la gota

La gota és un quadre clínic causat per una resposta inflamatòria al dipòsit de cristalls d'urat monosòdic(UM) en els teixits articulars i periarticulars amb concentracions sèriques d'urat elevades. El terme gota (del llatí gutta) va ser introduït al segle XIII d. C. sobre la base de la creença que la malaltia era deguda a un verí que queia gota a gota en les articulacions. És una patologia debilitant, crònica i greu.

La manifestació típica són els episodis recurrents d'artritis aguda (episodis d'inflamació aguda), que apareixen en períodes de durada i intensitat variables. De fet, la gota és el tipus d'artritis inflamatòria més comuna, més freqüent que l'artritis reumatoide, l'artritis psoriàsica i l'espondilitis anquilosant sumades^{1,2}. La principal causa de gota és l'existència d'hiperuricèmia mantinguda. Quan els nivells d'UM superen els límits de solubilitat, formen els cristalls que es dipositen en els teixits. Sense un tractament hipouricèmiat adequat, la freqüència dels episodis d'artritis i el nombre d'articulacions afectades és cada vegada més elevat³. Els pacients amb gota de llarga evolució poden desenvolupar cúmuls de cristalls d'UM denominats tofus. Aquests tofus poden situar-se en qualsevol localització, però predominen en zones periarticulars i en teixit subcutani; algunes zones característiques són l'olècranon, el tendó d'Aquilles o el pavelló auricular. La formació pot originar limitacions funcionals en absència d'inflamació aparent. A més de ser una patologia dolorosa, invalidant i que disminueix la qualitat de vida (particularment quan no està controlada), s'associa a una despesa elevada en salut i a la pèrdua de productivitat.

Hiperuricèmia

Es defineix com a hiperuricèmia l'augment de la concentració d'àcid úric de la sang per sobre de 7 mg/dl en l'home o de 6 mg/dl en la dona, que és el punt de saturació de la sal d'urat en els líquids biològics a un pH i una temperatura fisiològica. La hiperuricèmia és una condició necessària encara que no suficient perquè la gota aparegui. Està present en aproximadament el 6% de la població i en el 25% dels pacients hospitalitzats⁴. El risc de desenvolupar un atac de gota és directament proporcional als nivells d'àcid úric. Es calcula que almenys dues tercers parts dels pacients amb hiperuricèmia són asimptomàtics.

Classificació

La hiperuricèmia es deu a un desequilibri entre la producció i l'eliminació de l'àcid úric. Aquest compost és el producte final de la via del catabolisme de les purines. S'elimina majoritàriament pel ronyó, on es reabsorbeix de manera important al túbul proximal i se n'excreta menys del 10% del filtrat als glomèruls. La causa més freqüent d'hiperuricèmia és el dèficit en l'excreció renal d'àcid úric que pot ser degut a alteracions de la funció renal o a fàrmacs que dificulten la depuració renal d'urat. Més rarament és deguda a una producció excessiva d'àcid úric per causa de malalties que tenen un recanvi cel·lular elevat com leucèmies agudes i limfomes, síndromes de lisi tumorals, estats hemolítics i psoriasi. Generalment, la hiperuricèmia desapareix en eliminar la causa(Taula 1).

Tractament

Només una minoria dels pacients amb aquesta malaltia presentaran gota, per tant l'inici d'un tractament hipouricèmiat s'ha d'avaluar de forma individualitzada en funció dels beneficis i dels riscos potencials. No

es recomana tractament farmacològic en els pacients asimptomàtics que tenen hiperuricèmia excepte si el pacient rep tractament per neoplàsties malignes, presenta una concentració d'urat elevada ($>10\text{mg/dl}$ en dones i $>13\text{mg/dl}$ en homes) o en presència d'excreció urinària d'àcid úric ($>1.100\text{mg/dia}$)⁵. Les mesures terapèutiques no farmacològiques basades fonamentalment en alimentació, control de la ingesta d'alcohol, obesitat, activitat física i tabaquisme, són tan importants com el tractament farmacològic⁶. De fet, hi ha evidència que amb el compliment d'aquestes mesures a vegades s'aconsegueix normalitzar els nivells sèrics i millorar el pronòstic de la malaltia⁷. El tractament amb fàrmacs hipouricèmians està recomanat en pacients que tenen hiperuricèmia i artritis gotosa amb tofus, canvis radiològics erosius gotosos o que presenten dos o més episodis a l'any⁸.

L'objectiu final del tractament és curar la gota, és a dir, aconseguir la dissolució completa i definitiva dels cristalls d'UM i d'aquesta manera resoldre la simptomatologia. Diverses guies^{6,9} recomanen un nivell terapèutic objectiu d'àcid úric per sota dels 6mg/dl .

L'inici d'un tractament hipouricèmiat pot ser un factor desencadenant d'atacs de gota¹⁰. Per aquest motiu no és recomanable iniciar cap tractament hipouricèmiat durant un atac, sinó esperar fins després de la resolució. Es recomana iniciar el tractament amb dosis baixes i anar incrementant esglaonadament fins a aconseguir un control adequat dels nivells plasmàtics d'urat. Es recomana associar un tractament profilàctic a antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) o colquicina les primers setmanes del tractament per prevenir atacs aguts de gota intercurrents en instaurar un tractament hipouricèmiat.

Fàrmacs inhibidors de la xantina-oxidasa

Al·lopurinol

És el tractament estàndard més àmpliament utilitzat per disponibilitat i experiència. La molècula és metabo-

litzada al fetge per la xantina oxidasa (XO) a oxipurinol, metabòlit actiu d'eliminació urinària amb una semivida de 12-17 hores, que permet que s'administri un cop al dia. Les dosis aprovades segons la fitxa tècnica oscil·len entre els 100mg/dia fins a 900mg/dia en els casos més greus. Aquest marge tan ampli fa que s'utilitzi en molts pacients de forma incorrecta per infradosificació o sobre-dosificació. La reducció de la uricèmia és proporcional a la dosi administrada. S'ha observat una relació inversa entre els nivells d'oxipurinol i la depuració de creatinina, raó per la qual cal ajustar la dosi segons el grau de funció renal¹¹.

Els efectes adversos més freqüents són diarrees, rash cutanis, cefalea i alteracions hemàtiques. En un 0,4% de casos pot aparèixer un quadre denominat "síndrome d'hipersensibilitat a l'al·lopurinol" que té una mortalitat elevada (25%)¹². L'ús en pacients amb alteració de la funció renal predisposa a una més gran freqüència d'efectes adversos.

Les interaccions farmacològiques més rellevants es produeixen amb els diürètics tiazídics, que n'inhibeixen l'excreció i, per tant, potencien els efectes adversos, i amb els inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA), que augmenten el risc de desenvolupar síndrome d'Stevens-Johnson i reaccions d'hipersensibilitat.

Febuxostat

És un inhibidor no purínic de la XO que a diferència de l'al·lopurinol, és metabolitzat majoritàriament per via hepàtica. S'utilitza en dosis inicials de 80mg/dia , que poden augmentar fins a 120mg/dia . L'eficàcia està basada en els resultats de tres grans assajos clínics, multicèntrics, doble cecs i controlats amb al·lopurinol i placebo (APEX) o al·lopurinol (FACT i CONFIRMS). Febuxostat va demostrar superioritat versus al·lopurinol a dosis fixes en la disminució de nivells d'hiperuricèmia. Cal destacar que el 34-39% dels pacients que rebien febuxostat en l'estudi

Taula 1: Mecanismes patològics de la gota²¹

Gota primària		Gota secundària	
Augment de la producció d'àcid úric (5-10%)	Disminució de l'excreció renal d'àcid úric (90-95%)	Augment de la producció d'àcid úric	Disminució de l'excreció d'àcid úric
		- Dieta rica en purines - Augment catabolisme ATP - Psoriasis - Malaltia de Paget - Dèficit glucosa-6-fosfat deshidrogenasa	- Malalties hematològiques i neoplàsiques - Quimioteràpia citotòxica - Defectes genètics en la via de les purines - Malaltia renal crònica - Deshidratació - Acidosi - Fàrmacs - Intoxicació plom - Endocrinopaties - Nefropatia per analgèsics - Malaltia renal poliquística - Malaltia renal quística medul·lar

FACT van abandonar l'estudi per efectes adversos, mentre que del grup de l'al·lopurinol van abandonar el 26%. També és objecte de crítica el fet que la variable principal d'eficàcia dels estudis sigui la reducció dels nivells d'àcid úric, en comptes d'analitzar resultats clínics com la reducció del nombre de crisis de gota, o de la mida o número de tofus. Una limitació d'aquests estudis és que el fàrmac comparat es va utilitzar a dosis fixes de 300mg/dia en pacients amb funció renal normal i 100-200mg/dia en pacients amb insuficiència renal lleu-moderada^{10,12,13}, que eren baixes tenint en compte que es poden utilitzar dosis superiors i, per tant, es pot haver sobreestimat l'eficàcia comparada de febuxostat.

En terapèutica, el seu lloc està en pacients que no toleren l'al·lopurinol perquè han patit reaccions adverses importants o en aquells en què l'al·lopurinol està contraindicat^{14,15}.

Els efectes adversos més freqüents són cefalea, erupcions cutànies, nàusees, diarrea, alteració de la funció hepàtica i atacs de gota sobretot a l'inici del tractament. En els assajos APEX i FACT es va observar una incidència major d'esdeveniments cardiovasculars en el grup de febuxostat en comparació amb el grup d'al·lopurinol. En l'experiència postcomercialització s'han notificat casos de síndrome d'Stevens-Johnson. El sistema de salut del Canadà va dur a terme una revisió de seguretat després de trobar diversos casos internacionals d'insuficiència cardíaca sospitosos d'estar vinculats a l'ús de febuxostat i va demanar al fabricant que inclogués una advertència sobre l'augment potencial del risc d'insuficiència cardíaca en pacients amb malaltia cardiovascular preestablerta o factors de risc¹⁶.

Benzbromarona

La benzbromarona inhibeix la reabsorció tubular d'àcid úric i afavoreix l'excreció renal. Es metabolitza al fetge i s'excreta majoritàriament per via biliar. A diferèn-

cia d'altres fàrmacs uricosúrics que requereixen un filtrat glomerular suficient per ser eficaços, la benzbromarona manté l'eficàcia amb filtrats glomerulars baixos fins a 20ml/min. La dosi inicial és de 50mg/dia i pot augmentar fins a 200mg/dia. Es tracta d'un fàrmac hepatotòxic de diagnòstic hospitalari amb prescripció limitada a pacients que no responen o no toleren el tractament amb al·lopurinol. Durant el tractament s'ha de fer un seguiment estricte de la funció hepàtica, fer controls periòdics de transaminases i advertir els pacients que davant de qualsevol símptoma o signe clínic suggerent de dany hepàtic deixi la medicació i consulti el metge. L'anàlisi detallat dels casos notificats de reaccions hepàtiques greus mostra un patró citolític, que apareix després d'uns quants mesos de tractament¹⁷.

Lesinurad (Zurampic®)

Lesinurad és un nou fàrmac que amplia l'arsenal de fàrmacs per al tractament de la hiperuricèmia. L'European Medicines Agency (EMA) ha donat autorització per comercialitzar-lo, si bé a Espanya encara no està comercialitzat, ha rebut l'opinió positiva de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, i resta pendent la publicació de l'informe de posicionament terapèutic. A Estats Units, la Food and Drug Administration el va aprovar el desembre del 2015 i ja està comercialitzat.

Mecanisme d'acció i indicació

El lesinurad és un fàrmac inhibidor selectiu de la reabsorció d'àcid úric que inhibeix el transportador URAT1, responsable de la major part de la reabsorció d'àcid úric filtrat des de la llum del túbul distal.

Lesinurad, en combinació amb un inhibidor de la XO, està indicat en el tractament adjuvant de la hiperuricèmia en pacients amb gota tant si presenten tofus o no en presenten, que no han aconseguit unes concentracions sèriques d'àcid úric desitjades amb una dosi adequada d'un inhibidor de la XO en monoteràpia.

Taula 2: Proporció de pacients que van aconseguir uns nivells d'àcid úric < 6mg/dL en el mes sis en els estudis CLEAR 1 i CLEAR 2²²

	Estudis CLEAR 1 i CLEAR 2		
	Lesinurad 200 mg + Al·lopurinol (n=405)	Lesinurad 400mg + Al·lopurinol (n=401)	Placebo + Al·lopurinol (n=407)
Proporció de respondors al mes 6 [n,(%)]	222 (54.8)	252 (62.8)	104 (25.6)
Diferència en proporcions vs placebo (95% IC)	0.29 (0.23-0.36)	0.37 (0.31-0.44)	
Valors p	<0.0001	<0.0001	

Quan es combina amb un inhibidor de la XO, augmenta l'excreció d'àcid úric alhora que en disminueix la producció i dona una reducció dels nivells d'àcid úric encara més elevats. En cas d'interrompre el tractament de l'inhibidor de la XO, també s'ha d'interrompre el tractament amb lesinurad, per evitar el risc d'episodis renals.

Posologia

Es presenta en forma de comprimits de 200 mg. La dosi recomanada és de 200 mg un cop al dia al matí en tractament combinat amb l'inhibidor de la XO.

Advertències i precaucions

Abans de començar el tractament amb lesinurad, cal avaluar la funció renal i posteriorment monitoritzar-la periòdicament ja que s'ha relacionat amb una incidència superior d'augment dels nivells de creatinina sèrica. No s'ha d'iniciar tractament en pacients amb filtrat glomerular <30ml/min i utilitzar amb precaució entre 30-45ml/min. A més, no està recomanat en pacients amb angina inestable, insuficiència cardíaca classe III o IV (NYHA), hipertensió no controlada o episodi recent d'infart de miocardi, ictus o trombosi venosa profunda en els darrers 12 mesos.

Lesinurad és un inductor del CYP3A, raó per la qual pot interaccionar amb fàrmacs molt comuns com les estatines, els antihipertensius i els anticonceptius hormonaals. Si s'administra de forma conjunta es recomana un control addicional de lípids i de la pressió arterial, ja que l'eficàcia podria quedar reduïda.

Eficàcia clínica

Es van dur a terme tres estudis que van constituir la base perquè l'EMA aprovés el fàrmac: tres assajos clínics de fase III, multicèntrics, aleatoritzats (1:1:1), doble cecs i controlats amb placebo amb pacients amb hiperuricèmia i gota, en combinació amb al·lopurinol (CLEAR1¹⁸ i CLEAR2¹⁹) o febuxostat (CRYSTAL¹⁹). Les dosis de lesi-

nurad emprades van ser 200mg i 400mg cada 24 hores. La durada dels tres estudis va ser de 12 mesos i tots els pacients havien rebut tractament profilàctic per les crisis de gota amb colquicina i antiinflamatori no esteroïdal els cinc primers mesos. La variable principal d'eficàcia va ser la proporció de pacients que aconseguia concentracions sèriques d'àcid úric inferiors a un valor determinat en el mes 6: 6 mg/dL (CLEAR1 i CLEAR2) i 5 mg/dL (CRYSTAL)²⁰.

Els estudis CLEAR1 i CLEAR2 incloïen pacients amb resposta insuficient a al·lopurinol. Es tracta d'estudis repetits, el primer, als Estats Units comprenia 603 pacients mentre que el segon, internacional, en reuní 610. Amb relació a l'eficàcia, el grup amb tractament combinat amb al·lopurinol i lesinurad va aconseguir una més gran proporció de pacients amb nivells d'àcid úric <6mg/dL comparat amb el grup control de forma estadísticament significativa (Taula 2).

L'estudi CRYSTAL va incloure 324 pacients amb gota amb tofus mesurables. En aquest estudi el grup amb la dosi de lesinurad 400 mg va aconseguir de forma estadísticament significativa una major proporció de pacients amb nivells d'àcid úric <5mg/dl, però no el grup amb la dosi de lesinurad 200 mg. (Taula 3)

Algunes limitacions d'aquests estudis són el període de seguiment curt (12 mesos) i les variables principals d'eficàcia orientades a analitzar la disminució dels nivells d'àcid úric en lloc de mesurar resultats clínics com la disminució de les crisis de gota. Tampoc es van incloure pacients més grans de 75 anys ni pacients amb alteració de la funció hepàtica¹⁹.

Seguretat

L'ús de lesinurad s'associa a un risc d'hipersaturació d'àcid úric en orina i pot causar dany al teixit renal. Malgrat això, aquest risc es pot minimitzar limitant la dosi a

Taula 3. Proporció de pacients que assoleixen uns nivells d'àcid úric < 5mg/dL al mes 6 amb lesinurad en combinació amb febuxostat

	Placebo + febuxostat 80mg (N=109) n(%)	Lesinurad 200mg + Febuxostat 80mg (N=106) n(%)	Lesinurad 400mg + Febuxostat 80mg (N=109) n(%)
Proporció amb nivells d'àcid úric < 5.0mg/dl al mes 6	51 (46.8)	60 (56.6)	83 (76.1)
Diferència en proporcions vs placebo + febuxostat 80 mg (95% IC)		0.10 (-0.03-0.23)	0.29 (0.17-0.42)
Valor p		0.1298	<0.0001

200mg/24hores i l'administració conjunta amb un inhibidor de la XO, a més de monitoritzar rutinàriament la funció renal. Les dades disponibles també mostren un increment del risc de patir esdeveniments cardíacs, incloent-hi infart de miocardi i causar la mort en pacients amb història prèvia d'episodis cardiovasculars. La comorbiditat cardiovascular és comuna en els pacients candidats al tractament amb lesinurad, és per això que l'EMA ha considerat avaluar el risc d'esdeveniments cardiovasculars i seguretat mitjançant estudis post-autorització com a condició per autoritzar-lo.

Altres efectes adversos lleus associats més freqüents van ser mal de cap, augment de la creatinina i reflux gàstric.

Conclusions

El tractament de la hiperuricèmia ha de ser individualitzat. L'al·lopurinol continua sent el tractament d'elecció, mentre que el febuxostat i la benzbromarona són alternatives. Lesinurad és un nou fàrmac per utilitzar en combinació amb un inhibidor de la XO quan no s'assoleixen uns nivells d'àcid úric adequats.

BIBLIOGRAFIA

1. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1765-1770
2. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):15-25.
3. Taylor WJ, Grainger R. Clinical features of gout. En: Terkeltaub R, editor. *Gout and other crystal arthropathies*. 1st edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2011. p. 105-20.
4. Rott KT AC. Gout. *JAMA*. 2003;289(2857):60.
5. Canal Salut Essencial. Tractament de la hiperuricèmia asimptomàtica [Internet]. 2016. Disponible a: http://essencialsalut.gencat.cat/ca/detalls/Article/Hiperuricemia_asimptomatica_Essencial_set2016
6. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301-11.
7. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2010;22(2):165-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035225>
8. Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout—a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2006;45(11):1422-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632483>
9. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1431-46.
10. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;353(23):2450-61. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMOa050373>
11. Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):623-44.
12. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010;12(2):R63. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2888216&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Care Res*. 2008;59(11):1540-8.
14. Anonymous. Febuxostat for gout. *Drug Ther Bull*. 2010;48(7):78-82.
15. Febuxostat ostar for the management of hyperuricaemia in people with gout. 2008;(December).
16. Health Canada. Summary Safety Review - ULORIC (febuxostat) - Assessing the Potential Risk of Heart Failure. 2016.
17. AEMPS. Restricción del uso de benzbromarona (Urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona y de las asociaciones de benzbromarona-allopurinol. Nota informativa: Ref: 2004/02. 2004;
18. Kenneth G. Saag, MD Ms, David Fitz-Patrick M, Jeff Kopicko M. Lesinurad Combined With Allopurinol: Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Study in Gout Subjects With Inadequate Response to Standard of Care Allopurinol (A US-based Study). *Arthritis Rheumatol*. 2016;
19. For A, Release P. Lesinurad in Combination With a Xanthine Oxidase Inhibitor for Treatment of Hyperuricemia Associated With Gout Briefing Document for the Arthritis Advisory Committee. 2015;(October). Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm467951.pdf>
20. AEMPS. Ficha técnica Lesinurad. 2016.
21. Pérez Ruiz F. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Guía práctica clínica para el manejo la gota [Internet]. 2012;165. Disponible a: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Guias_Paciente/GPCGota13.pdf
22. European Medicines Agency. Assessment report Zurampic. 2013;44(EMA/CHMP/115246/2014):1-107.

FARMACOTERÀPIA

Teriparatida en el tractament de l'osteoporosi

L. Pérez, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge

I. Andueza, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge

R. Juvany, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge

J. Llop, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge

R. Jódar, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge

L'osteoporosi és una malaltia silenciosa, crònica i sistèmica de l'esquelet que es caracteritza per una alteració de la resistència òssia que predisposa a un increment del risc de fractures tant vertebrals com no vertebrals^{1,2}.

Un diagnòstic i un tractament correctes són elements fonamentals per reduir el risc de fractures i millorar la qualitat de vida dels pacients. Per fer aquest diagnòstic i avaluar la resposta al tractament s'utilitzen les proves de mesurament de la densitat mineral òssia (DMO), que permeten determinar el risc de patir una fractura. La prova més usada és la densitometria central de rajos X de doble energia o DXA². Els resultats que s'obtenen s'expressen en T-score, és a dir, el nombre de desviacions estàndard de la DMO amb relació al valor d'un jove adult sa³. La taula 1 presenta la definició d'osteoporosi que utilitza l'Organització Mundial de la Salut (OMS) sobre la base de T-score¹.

També s'utilitzen eines basades en factors clínics de risc com el formulari FRAX®, adoptat per l'OMS per predir el risc de fractura a 10 anys¹.

El tractament de l'osteoporosi comprèn mesures no farmacològiques i farmacològiques. Les primeres busquen mantenir la mobilitat i corregir les deficiències nutricionals de calci, vitamina D i proteïnes⁴. Les mesures farmacològiques inclouen dos grans grups de fàrmacs, els inhibidors de la resorció òssia i els anabòlics.

Els fàrmacs inhibidors de la resorció òssia són aquells que inhibeixen la funció dels osteoclasts i eviten la pèrdua de massa òssia. Inclouen els bifosfonats (alendronat, risedronat, ibandronat i àcid zalendrònic), el raloxifè (modulador selectiu del receptor dels es-

trógens i el denosumab (anticòs monoclonal humà -IgG2-). En canvi, els fàrmacs anabòlics produeixen un augment del remodelat ossi i de la formació d'os. La teriparatida és l'únic representant d'aquest últim grup indicat en l'osteoporosi⁵.

L'objectiu d'aquest treball és revisar la situació actual de la teriparatida en el tractament de l'osteoporosi sobre la base de l'evidència científica disponible.

La teriparatida

És un pèptid amb la seqüència N-terminal de 34 aminoàcids [rhPTH(1-34)] de l'hormona paratiroide humana (PTH) és a dir, el fragment actiu de l'hormona endògena obtingut per la tecnologia d'ADN recombinant⁶.

Des de l'any 2003 està comercialitzada amb el nom de Forsteo® (Forteo® fora d'Europa) (Eli Lilly Nederland B.V), en forma de solució injectable en ploma pre-carregada amb 20 micrograms de teriparatida per cada dosi de 80 microlitres^{6,7}.

Es tracta d'un fàrmac de prescripció majoritàriament extrahospitalària i dispensació a l'oficina de farmàcia comunitària; no requereix visat d'inspecció i el finança el sistema nacional de salut. Cada ploma conté 30 dosis de teriparatida, és a dir, el tractament d'un pacient per mes i té un cost de 405,38€ (IVA inclòs). En conseqüència, l'atenció farmacèutica recau en el farmacèutic comunitari que ha d'informar el pacient de la correcta conservació i administració del fàrmac i ressaltar la importància de l'adherència al tractament per assegurar l'eficàcia i minimitzar l'aparició d'efectes adversos⁸.

Mecanisme d'acció

La teriparatida estimula la formació d'os tant per efecte directe, actuant sobre els osteoblasts, com per

efecte indirecte per l'augment de l'absorció intestinal i reabsorció tubular de calci i l'excreció de fosfat al ronyó^{6,7}.

Indicació

Segons la fitxa tècnica, la teriparatida està indicada només en dones postmenopàusiques i en homes amb augment del risc de fractura òssia. En els últims anys han sortit publicades diverses guies de pràctica clínica elaborades per diferents societats científiques o per grups d'experts que defineixen en quin moment ha de començar el tractament amb teriparatida en pacients amb risc elevat de fractures. La taula 2 resumeix les recomanacions d'aquestes guies.

Posologia i administració

La dosi recomanada de teriparatida és de 20 micrograms/dia, amb un tractament màxim de 24 mesos i només una vegada. L'administració s'ha de fer mitjançant injecció subcutània a l'abdomen o part frontal de la cama. S'han d'administrar suplementes de calci i vitamina D si l'aportació dietètica no és suficient.

L'FDA limita l'ús del tractament a dos anys pel fet que la seguretat no ha estat provada en períodes més llargs. En realitat, fins que no hi hagi més dades clíniques no es recomana superar els 24 mesos de tractament per una possible relació dosiddependent de provocar osteosarcoma metastàtic. Els indicadors de la formació i de la resorció òssia apunten que aquesta hormona aconsegueix els millor efectes en la remodelació òssia en els 6-12 primers mesos del tractament.

El fet d'haver rebut un tractament amb teriparatida podria oferir beneficis als tractaments posteriors ja que la densitat mineral òssia continua creixent fins als 30 mesos, igual que la disminució del risc de fractures no vertebrals^{14, 15}.

En cas que la teriparatida no fos suficient, el pacient podria continuar el tractament amb un fàrmac inhibidor de la resorció òssia per conservar o augmentar els guanys en la DMO¹.

Reaccions adverses i contraindicacions

Els efectes secundaris més comuns són dolor a les extremitats, nàusees i cefalees. També s'ha associat a un augment de la incidència d'osteosarcomes rela-

cionat amb la dosi i la durada del tractament. Malgrat això, no s'ha pogut establir un augment en la incidència amb relació a la població general i, per tant, els osteosarcomes no es consideren un factor influent en el balanç benefici-risc¹⁶. Alguns pacients presenten una hipotensió ortostàtica lleu i transitòria, que va associada a la presa de les primeres dosis i desapareix amb les administracions posteriors⁶.

La teriparatida està contraindicada en dones embarassades, en la lactància, en persones amb hipercalcèmia preexistent, insuficiència renal greu, i en pacients amb un risc elevat d'osteosarcomes com, per exemple, pacients que hagin rebut radioteràpia en esquelet o que tinguin la malaltia de Paget, metàstasi òssia o una història de malignitat esquelètica¹.

Interaccions

Els pocs estudis que han avaluat la teriparatida fins al moment no han trobat interaccions clínicament significatives. No obstant això, es recomana precaució en pacients que prenguin digitàlics ja que s'ha demostrat que la hipercalcèmia derivada del tractament, podria predisposar el pacient a una toxicitat digitàlica⁶.

Evidència clínica

Diferents estudis han analitzat l'eficàcia de la teriparatida. L'estudi pivotal va valorar l'eficàcia en 1.637 dones postmenopàusiques amb osteoporosi amb almenys una fractura vertebral prèvia. Per comparar l'efecte de la teriparatida, l'estudi es va dividir en tres grups de pacients: un va rebre placebo i els altres dos teriparatida a dosis de 20 mcg/dia o de 40 mcg/dia, una mitjana de 18 (± 5), 18 (± 6) i 17 (± 6) mesos, respectivament. La dosi de 20 mcg/dia produeix un augment de la DMO menor que la dosi de 40 mcg/dia, però el risc de fractura és similar i els pacients van demostrar una millor tolerància al tractament que amb la dosi més gran. Per tant, la teriparatida es va considerar més eficaç que el placebo en la reducció de fractures vertebrals i no vertebrals¹⁷.

Un segon estudi investigà l'efecte de la teriparatida sobre la densitat òssia de la columna vertebral en 437 homes amb osteoporosi. La teriparatida es va comparar a dosi de 40 mcg/dia o 20 mcg/dia en relació a

Taula 1. Definició d'osteoporosi utilitzada per l'OMS segons el nivell de DMO¹

Interpretació	T-score
Normal	Entre -1 o superior
Densitat òssia baixa	Entre -1 y -2,5
Osteoporosi	< de -2,5
Osteoporosi greu	< de -2,5 amb una o més fractures

Taula 2. Recomanacions d'ús de teriparatida en pacients amb un risc alt de fractures

Bibliografia (any)(referència)	Dones postmeno-pàusiques	Osteoporosi induïda per corticoides	Homes	Definició d'alt risc de fractures
Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis (2006) (9)	1ª línia (Dones ≥65 anys amb fractures prevalents i T-score ≤-2.5.	2ª línia (amb fractures prevalents)	2ª línia (≥65 anys amb fragilitat prevalent de fractures)	Dones postmenopàusiques: ≥1 fractura vertebral amb T-score ≤-2.5. Considera 4 vegades més risc si ≥2 fractures + T-score ≤ -3 + un factor de risc important i no-modificable o bé, T-score ≤ 4.0
Canadian Medical Association Journal (2010) (10)	ND	Si* (≥3 mesos amb ≥7,5 mg/dia de prednisona o equivalent)	ND	20% probabilitat de fractures durant 10 anys o pacients ≥50 anys amb prèvies fractures de maluc/vèrtebra
Consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis (2011) (11)	1ª línia	1ª línia	1ª línia	Presència de ≥2 factors de risc; ≥65 anys, IMC<20 kg/m2, antecedents personals de fractura, antecedents materns de fractura de fèmur, ús de corticoides
National Osteoporosis Guideline Group (2013) (12)	Si*	Si*	Si* (≥50 anys)	No la defineix
The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis (2014) (1)	Si*	Si*	Si*	No la defineix
Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (2014) (2)	Si*	1ª línia	1ª línia	≥2 fractures vertebrales o bé, sense fractures si la DMO és molt baixa (T-score≤4)
Italian association of clinical endocrinologists (2016) (13)	3ª línia	ND	3ª línia	No la defineix

ND: no dades. *No especifica línia de tractament.

placebo. Com a conclusió, el fàrmac en estudi va incrementar la DMO en la columna vertebral després d'un termini d'11 mesos de tractament¹⁸.

Saag et al. van comparar els efectes de la teriparatida a dosis de 20 mcg/dia comparada amb alendronat a dosis de 10 mg/dia, sobre la densitat òssia de la columna vertebral, en 428 pacients amb osteoporosi deguda al tractament previ amb glucocorticoides com a mínim

tres mesos. L'estudi va durar 36 mesos i els pacients tractats amb teriparatida van presentar un increment superior de la DMO i menys fractures vertebrales noves que els tractats amb alendronat¹⁹.

Un estudi observacional longitudinal prospectiu fet últimament avalua l'impacte del tractament amb teriparatida en la qualitat de vida de les persones amb osteoporosi. L'estudi (n=77) apunta que durant 18-24

mesos l'efecte d'aquest fàrmac és superior en pacients amb pitjor estat de salut inicial. Això es podria utilitzar com a criteri de decisió terapèutica i de gestió clínica²⁰.

Conclusió

En general, la majoria de guies i articles no aconsegueixen un consens pel que fa a la línia de tractament que correspon a la teriparatida en l'abordatge terapèutic del pacient amb osteoporosi, però sí que

coincideixen a afirmar que té un paper d'utilitat clínica en pacients amb alt risc de fractura.

En aquest sentit, seria interessant fer nous estudis per investigar si es podria allargar la durada de tractament i mantenir el perfil de seguretat, buscar consens en la línia de tractament que li correspon i unificar la definició d'alt risc de fractura i també estudiar noves variables clíniques que permetin arribar a identificar els factors predictors de la resposta terapèutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359–81.
2. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3a revisión actualizada 2014). *Rev Clín Esp* 2015;215(9):515-26.
3. Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. *Semergen*. 2010;36(1):27–30.
4. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*. 2009;62(2):105–8.
5. Lim SY, Bolster MB. Current approaches to osteoporosis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(3):216–24.
6. European Medicines Agency. Anexo 1: fitxa tècnica o resum de les característiques del producte Forsteo ®. [Internet]. 2013 [cited 2016 Mar 18]. Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf
7. Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Informe de evaluación de la teriparatida. [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 18]. Disponible a: https://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/informe_teriparatida.pdf
8. BotPLUS [Internet]. [cited 2016 Sep 20]. Disponible a: <https://bot-plusweb.portalafarma.com/botplus.aspx>
9. Hodsman A, Papaioannou A, Cranney A. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 2006;175(1):48-51.
10. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864–73.
11. Pérez L, Alonso A, Roig D, García A, Guañabens N, Peris P et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2011; 7(6):357–79.
12. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*. 2013;75(4):392–6.
13. Vescini F, Attansio R, Balestrieri A, Bandeira F, Bonadonna S, Camozzi V et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2016; 39(7):807-34.
14. San Martín J. Treatment of osteoporosis with Teriparatide rhPTH (1-34). *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4(4):406.
15. European Medicines Agency. EPAR de Forsteo ® [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 25]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000425/WC500027996.pdf
16. Güerri R, Sole E, Nogués X, Díez-Pérez A. La teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2(Supl 2):S18–23.
17. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344(19):1434-41.
18. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Díez-Pérez A, et al. The effect of teriparatida [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9-17.
19. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K et al. Effects of Teriparatide Versus Alendronate for Treating Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Thirty-Six-Month Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism*; 2009; 60(11): 3346-3355.
20. Osca M, Guadalajara N, Escartin R. Impacto del tratamiento con teriparatida en la calidad de vida de las personas con osteoporosis. *Rev Esp Salud Pública* 2015; 89(2):215–25.

CASOS CLÍNICS

Toxicitat medicamentosa en un pacient VIH

M. Enríquez, Servei de Farmàcia Hospital Universitari Vall d'Hebron

B. García, Servei de Farmàcia Hospital Universitari Vall d'Hebron

D. Company, farmacèutic adjunt, Servei de Farmàcia Hospital Universitari Vall d'Hebron

El tractament antiretroviral (TAR) ha canviat dràsticament la història natural de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) que en molts casos ha passat de ser una malaltia mortal a ser una malaltia crònica. En aquest context, en zones amb accés garantit a fàrmacs antiretrovirals, els factors que determinen l'èxit del TAR són: adhesió, tolerabilitat i efectes adversos i interaccions farmacològiques (IF).

A més de l'elevat nombre de fàrmacs antiretrovirals (FAR) utilitzat per tractar el VIH, un nombre significatiu de pacients reben altres medicaments o consumeixen productes d'herbes, suplementes dietètics o medicines alternatives. Aquest fenomen augmenta la complexitat de la gestió terapèutica d'aquests pacients.

Les interaccions dels FAR entre si o amb altres medicaments poden tenir un impacte clínic important i el Servei de Farmàcia juga un paper crucial en la detecció i la prevenció. En pacients adherents i ben controlats, la visita de control mèdic a l'especialista en VIH normalment es fa cada sis mesos. No obstant això, els pacients van al Servei de Farmàcia a intervals menors de temps (cada 1-3 mesos) a gestionar la medicació. En aquestes visites se'ns presenta l'oportunitat d'avaluar qualsevol circumstància que pugui generar un risc de produir un problema relacionat amb la medicació.

A continuació descrivim el cas d'una pacient, dona, de 39 anys, nascuda a Rússia i resident a Espanya des de fa 5 anys, amb infecció per VIH tractada des del 2011 que desenvolupa una insuficiència suprarenal secundària a la coadministració de ritonavir (RTV) i budesonida tòpica nasal.

Descripció del cas clínic

MOTIU DE LA CONSULTA

Pacient que va a l'especialista mèdic d'endocrinologia derivada pel metge de família, per un quadre d'edema

facial de tres mesos d'evolució.

ANTECEDENTS

PERSONALS

- No al·lèrgies medicamentoses conegudes, sense hàbits tòxics d'interès
- Pacient sensibilitzada als àcars i pol·len de xiprers, oliveres i plataner

FAMÍLIARS

- Asma en la mare. Història positiva d'atòpia

PATOLÒGICS

- Hepatitis aguda per transmissió sexual el 1996
- Psoriasi diagnosticada el 1998, actualment molt poc simptomàtica
- Infecció VIH diagnosticada el 2003, probablement de transmissió sexual. No comença tractament fins al 2011, perquè presentava controls regulars dels CD4+ 500-700 cèl·lules/ μ L i càrrega viral (CV) < 200 còpies/mL. TAR d'inici amb tenofovir (TDF) / emtricitabina (FTC) i darunavir (DRV) potenciat amb ritonavir (r). La pacient es manté amb CV indetectable i CD4 + al voltant de 500 cèl·lules/ μ L, motiu pel qual el juliol de 2012 es decideix simplificar a monoteràpia amb DRV/r. L'anàlítica general prèvia a la consulta d'endocrinologia s'objectiva CV inferiors a 25 còpies/mL i limfòcits CD4+ 573 cèl·lules/ μ L.
- Coxàlgia diagnosticada l'abril del 2012. Va rebre la infiltració amb corticoides (triamcinolona i mepivacaïna) l'abril i el juliol de 2012.
- Al·lèrgia als àcars de la pols. Rinoconjuntivitis moderada - persistent l'abril del 2012, motiu pel qual fa tractament amb budesonida tòpica nasal cada 8 hores d'abril a juliol del 2012.

MALALTIA ACTUAL/EVOLUCIÓ

La pacient refereix quadre d'edema facial acompanyat

yat de mal de coll, augment de pes superior a 10 Kg, astènia, cansament, somnolència, amenorrea, hirsutisme facial i creixement del pèl en braços i cames.

Es demana estudi hormonal que objectiva tots els eixos hormonaus hipofisiaris conservats, excepte el suprarenal. Aquesta alteració és analíticament compatible amb una insuficiència suprarenal secundària, que és confirmat posteriorment pel test Synachten®.

Després de descartar altres possibles etiologies (hipofisitis, tumor,...) per mitjà de proves d'imatge, el quadre s'atribueix al tractament amb infiltracions de corticoides i corticoide via nasal. La pacient rep tractament de sis mesos amb hidro cortisona a dosis descendents. En el darrer control de juny del 2013, la prova d'estimulació és compatible amb la recuperació de l'eix suprarenal, així que es retira la teràpia de reemplaçament de corticoides.

MÈTODE DE SOAP

PROBLEMA MÈDIC	PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC
Edemes facials per estudiar	Possible reacció adversa induïda per una interacció farmacocinètica

Dades subjectives

- Inflor de la cara
- Mal de coll
- Astènia, cansament, somnolència
- Amenorrea
- Hirsutisme facial i augment de pèl moixí en braços i cames

Dades objectives:

- Pressió arterial: 151/92 mm Hg
- Augment de pes > 10 Kg
- Estudi hormonal (taula 1)
- Test Synachten ®: Cortisol lliure 0 m 0,41 µg/dL, 15 m 1.28 µg/dL, 30 m 2.04 µg/dL, 60 m 3.21 µg/dL.
- Hipòfisi RM: sense alteracions hipofisiàries
- CT abdominal pelviana: no hi ha canvis en la glàndula suprarenal

Anàlisi

La metodologia utilitzada per establir la probabilitat d'aquesta IF ha estat l'escala de probabilitat d'interaccions farmacològiques (EPIF) o algorisme de

Horn que considera la participació de dos fàrmacs en l'esdeveniment: el fàrmac objecte (FO), sobre el qual recau l'efecte i el fàrmac precipitant (FP), que genera la IF. El test està basat en 10 qüestions clíniques que tenen assignada una puntuació per resposta. El resultat final permet establir el grau de probabilitat: dubtosa, possible, probable o molt probable.

Cal assenyalar que, en el cas dels fàrmacs ARV, poden actuar tant com a FO o com a FP. Després d'aplicar l'algorisme de Horn, el resultat de la insuficiència suprarenal secundària en la pacient seria conseqüència de la IF probable (taula II).

El mecanisme de la IF es basa en el potencial del ritonavir (FP) per inhibir l'isoenzim 3A4 del citocrom P450, que és la principal ruta metabòlica de la budesonida (FO). Encara que l'administració de budesonida per via inhalada o nasal té un risc molt baix d'efectes sistèmics, l'administració simultània de ritonavir i budesonida pot portar a un augment significatiu en la concentració plasmàtica del fàrmac corticosteroide amb la conseqüent aparició de la síndrome de Cushing i d'insuficiència suprarenal.

En la literatura mèdica hi ha descrits casos de síndrome de Cushing secundària a l'administració d'RTV/budesonida inhalat, i d'RTV/fluticasona. A més d'aquesta darrera combinació, s'ha publicat una revisió de 35 casos d'insuficiència suprarenal/Cushing (Gómez-Certera) que conclou que la mitjana de temps entre l'inici de l'administració simultània d'RTV i fluticasona i la presentació del quadre clínic ve a ser de 8 mesos (1-36 mesos). El 90% dels pacients presentà una resolució completa del quadre clínic en una mitjana de temps de 3,5 mesos (1-8 mesos) després de la retirada de la droga, que era fluticasona en el 85% dels casos.

No obstant això, no hi ha constància de cap reacció adversa generada per l'administració simultània d'RTV i budesonida tòpica nasal. Sí que s'han descrit casos d'aquesta reacció adversa en l'associació RTV – fluticasona tòpica nasal.

Davant de la probable IF entre RTV/ budesonida tòpica nasal, es va revisar la literatura per oferir una alternativa. Saberi P et al. van fer una revisió de la IF entre els

Taula 1. Estudi hormonal.

Hemograma		Anàlisi d'orina	
Hormones suprenals			
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	* < 5,00 pg / mL	Cortisol lliure	* < 1,98 mcg / 24 h
Cortisol	* < 0,49 mcg/dL		
Androstenediona	* < 0,2 ng/mL		
DHEA-S	* < 3,00 mcg/dL		
17-Hydroxyprogesterone	0,25 ng/mL		
Hipertensió			
Serotonina (5)	* 280 ng/mL	Àcid vanilmandèlic	4.5 µmol / 24 h
		Metanefrina (epinefrina)	129.0 mcg / 24 h
Tiroide			
Tirotropina (TSH)	1.960 mU /L		
T4 lliure	1.02 ng/dL		
Hormones sexuals			
Lutropina (LH)	3.80 U/L		
Folitropina (FSH)	5.70 U/L		
Prolactina	10.02 ng/mL		
Testosterona lliure	< 0,10 pg/mL		
Progesterona	< 0,15 ng/mL		
Estradiol	41.74 pg/mL		
Altres hormones			
Somatotropina (HGH)	0,65 ng/mL		
IGF-1	193.00 ng/mL		

corticoides inhalats i els inhibidors de la proteasa en la qual determinaren que el procés metabòlic pel CYP3A4 no era comú per als diferents corticosteroides inhalats. La fluticasona és el de més potència intrínseca i el metabolisme és el més dependent del CYP3A4. La budesonida és menys potent, encara que també es metabolitza pel CYP3A4. Finalment, la beclometasona té un metabolisme baix per aquesta ruta, i no s'han descrit alteracions significatives en l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal en associar-lo a RTV. La revisió conclou que el corticoide inhalat més segur en pacients amb tractament concomitant amb RTV és la beclometasona.

Boyd SD et al. van publicar un estudi de farmacocinètica i farmacodinàmia entre la interacció de RTV (associats o no a DRV) i beclometasona. Els autors determinaren que l'administració simultània de DRV/r o RTV amb beclometasona no generava cap alteració clínicament rellevant en el cortisol sèric i, en conseqüència, no produïa supressió suprenal.

Segons el *Liverpool Drug Interaction Group*, no és recomable l'administració simultània de RTV i budesoni-

da i davant de la necessitat d'administrar un corticoide tòpic nasal, es recomana utilitzar beclometasona.

Pla

- Es recomana canviar la budesonida per beclometasona en cas que la rinitis al·lèrgica persisteixi.

Discussió

El TAR ha augmentat l'esperança de vida en pacients amb VIH i això ha comportat un augment en les comorbiditats pròpies de l'envelliment de la població i de la gestió de teràpies no relacionades amb la infecció. Tot això comporta un més gran risc d'IF, especialment amb els inhibidors de la proteasa. En termes generals, es calcula que si un pacient pren cinc medicaments concomitantment, hi ha una probabilitat del 50% que es produeixi una IF clínicament rellevant. Si el nombre de fàrmacs l'elevem a set, la possibilitat puja al 100%. D'aquests, el 20% podria generar reaccions adverses greus.

Aquest cas il·lustra el potencial de greus IF entre corticoides inhalats o nasals i inhibidors del citocrom CYP3A4. L'administració de corticoides inhalats presenta un menor risc d'efectes adversos sistèmics que els

Taula 2. Resultat de l'aplicació de l'algorisme de Horn per a la IF ritonavir – budesonida nasal

Preguntes	Sí	No	Desc / NA
Hi ha notificacions o documentació creïble de la interacció en humans?	+ 1	-1	0
2. La interacció observada és consistent amb les propietats interactives del fàrmac precipitant?	+ 1	-1	0
3. La interacció observada és consistent amb les propietats interactives del fàrmac objecte?	+ 1	-1	0
4. Hi ha una relació temporal consistent entre l'esdeveniment produït i el curs de la interacció (inici/final)?	+ 1	-1	0
5. La interacció va remetre quan es va suspendre el fàrmac precipitant sense canviar el fàrmac objecte? (Si no es va suspendre, utilitzar Desc. o NA i obviar la pregunta 6).	+ 1	-2	0
6. La interacció va reaparèixer quan es va tornar a administrar el fàrmac precipitant en presència del fàrmac objecte?	+ 2	-1	0
7. Poden haver-hi altres causes alternatives de l'esdeveniment que siguin raonables?	-1	+ 1	0
8. El fàrmac objecte es va detectar en sang o en altres fluids a concentracions consistents amb la interacció proposada?	+ 1	0	0
9. La interacció es va confirmar amb una altra evidència objectiva consistent amb els efectes farmacològics del fàrmac objecte? (Una altra alteració de les concentracions del fàrmac incloses en la pregunta 8).	+ 1	0	0
10. Va haver-hi més interacció quan s'augmentà la dosi de fàrmac precipitant o menys quan va disminuir la dosi del mateix fàrmac?	+ 1	-1	0
Puntuació total: 5	• Molt probable: > 8 • Probable: 5-8 • Possible: 2-4 • Dubtós: < 2		

corticosteroides administrats per via oral. Tot i així, en presència d'un inhibidor potent de metabolisme com els inhibidors de la proteasa, les concentracions plasmàtiques aconseguides per via inhalada es veuen incrementades i, en conseqüència, el potencial risc d'efectes adversos sistèmics.

El pacients que reben un TAR han de fer un monitoratge periòdic dels tractaments prescrits amb independència de la via d'administració (inhalats, col·liris,...) amb la finalitat d'evitar possibles IF. Per tant, el farmacèutic ha de tenir un paper crucial en l'assessorament, la pre-

venció i la detecció de possibles IF.

Conclusió

- En pacients que fan un tractament amb RTV i requereixen l'administració d'un fàrmac de tipus corticosteroide nasal, inhalat o tòpic, hi ha risc que puguin generar una síndrome de Cushing.
- L'evidència indica que probablement hi ha menor risc de corticoides en pacients que fan el tractament amb RTV beclometasona.

BIBLIOGRAFIA

1. Blondin MC, Beauregard H, Serri O. Iatrogenic Cushing syndrome in patients receiving inhaled budesonide and itraconazole or ritonavir: two cases and literature review. *Endocr Pract* 2013 Nov-Dec;19(6):e138-41
2. - Boyd SD, Hadigan C, McManus M, et al. Influence of low-dose ritonavir with and without darunavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled beclomethasone. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jul 1;63(3):355-61.
3. - Christensson C, Thorén A, Lindberg B. Safety of inhaled budesonide: clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects. *Drug Safety*. 2008; 31: 965-988.
4. - CW le Roux, MA Beckles, GM Besser, et al. Cushing's syndrome secondary to inhaled corticosteroids mimicking HIV-associated lipodystrophy. *HIV Medicine*. 2001; 2, 133±135.
5. - D Gray, P Roux, M Carrihill, et al. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to ritonavir and budesonide. *SAMJ*. 2010; Vol. 100, No. 5.
6. - Frankel JK, Packer CD. Cushing's Syndrome Due to Antiretroviral-Budesonide Interaction. *Ann Pharmacother*. 2011 Jun;45(6):823-4.
7. - Gómez-Cerquera JM, et al. Insuficiència suprarrenal iatrogènica per la interacció entre ritonavir i fluticasona inhalada. Revisió de la literatura. *EIMC* 2014 (ahead of print).
8. - Horn JR, Hamsten PD and Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate Drug interaction Cases. *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 674 – 80.
9. - Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. A study over 600.000 patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety*, 2007; 30 (10): 911 – 918.
10. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med clin*, 2007; 129: 27 – 35.
11. Juárez Jimenez, Juan Carlos (2010). Interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P-450 en un grupo de pacientes VIH positivos. (Tesis doctoral). Universidad de Barcelona, Barcelona.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45.4
13. Saberi P, Phengrasamy T, Nguven DP. Inhaled Corticosteroid Use in HIV-positive Individuals taking Protease Inhibitors: a Review of Pharmacokinetics, Case Reports, and Clinical Management. *HIV Med*, 2013; 14(9):519-29.
14. The University of Liverpool Drug Interaction Website: <http://www.hiv-druginteractions.org> (accedit oct 2015).

SALUT PÚBLICA

Un brot de malaltia neurològica greu per enterovirus a Catalunya, l'any 2016

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

Els enterovirus són uns virus ARN amb més de 100 serotips diferents que circulen àmpliament entre la població i que en el nostre entorn predominen a l'estiu i la tardor. Afecten sobretot la població infantil i generalment provoquen infeccions asimptomàtiques o una malaltia febril inespecífica lleu i autolimitada. De manera freqüent també poden aparèixer altres símptomes com per exemple: faringitis, estomatitis, exantema, símptomes gastrointestinals i meningitis asèptica. Però, de vegades, alguns serotips com el D68 i el A71 poden provocar quadres respiratoris

greus i quadres neurològics greus tipus romboencefalitis o mielitis¹.

En el 90% dels infectats, els enterovirus es localitzen a la faringe i a les femtes la primera setmana i fins a dues setmanes després de l'inici del quadre clínic, respectivament, si bé algunes vegades aquests períodes poden ser més prolongats. Fonamentalment, les infeccions per enterovirus es transmeten per via fecal-oral i respiratòria, tot i que també les poden transmetre les persones amb infeccions asimptomàtiques que excreten el virus i per fòmits, ja que els virus poden sobreviure en superfícies².

El diagnòstic es fa amb la detecció del virus en les mostres respiratòries i fecals dels individus infectats. En la majoria de casos el tractament és simptomàtic i en casos amb un quadre neurològic moderat o greu el tractament d'elecció són dues dosis d'immunoglobulina endovenosa 1 g/kg cada 24 hores².

Les mesures de prevenció i control d'aquestes infeccions van orientades a reforçar les mesures higièniques

Taula 1. Mesures de prevenció i control d'infeccions per enterovirus^{1,2}

Rentar-se sovint les mans amb aigua i sabó o solucions alcohòliques, especialment després d'anar al lavabo i de canviar bolquers.

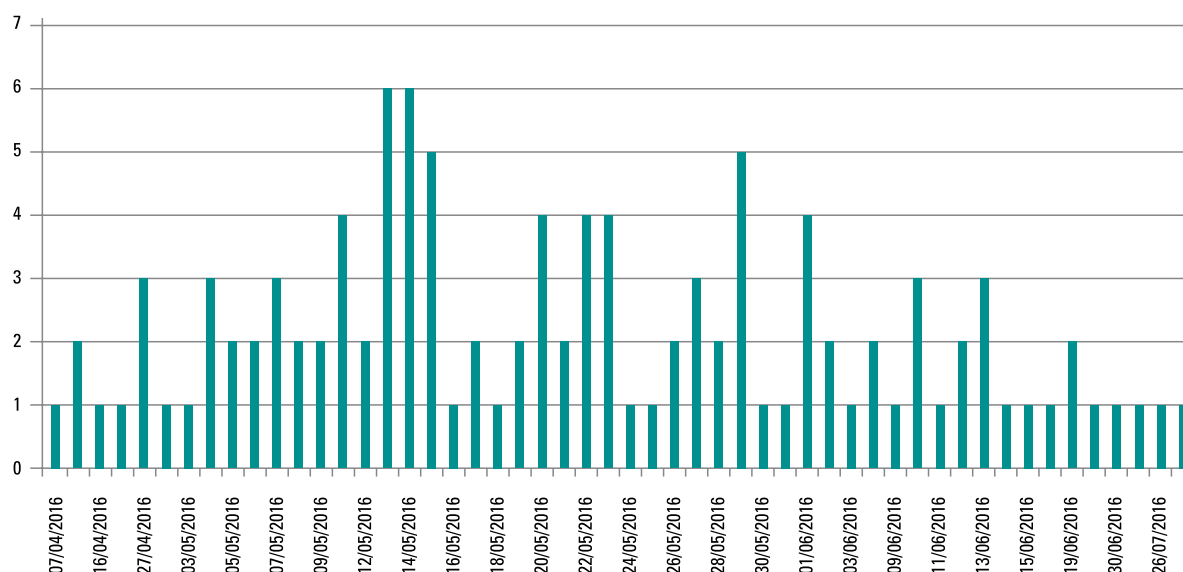
Evitar contacte estret amb persones infectades.

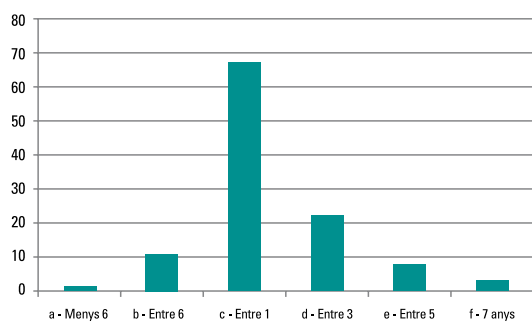
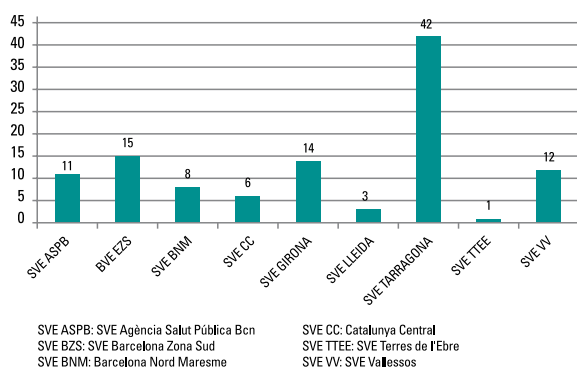
Evitar la transmissió respiratòria del virus cobrint la boca en tossir o esternudar amb un mocador d'un sol ús o la part interna del colze i no amb les mans.

Netejar i desinfectar regularment les superfícies que puguin haver estat contaminades.

Quedar-se a casa durant la malaltia i evitar que els nens malalts vagin a l'escola

Gràfica 1. Corba epidemiològica. Distribució dels casos segons data d'inici dels símptomes¹



Gràfica 2. Distribució dels casos per grups d'edat¹**Gràfica 3. Distribució dels casos al territori¹****Taula 2. Definició de cas de malaltia neurològica per enterovirus^{1,2}**

El quadre clínic de romboencefalitis es classifica en tres estadis segons simptomatologia i gravetat:

Estadi I: pacient que presenta dos o més dels símptomes següents: tremolors, mioclònies, somnolència significativa, atàxia lleu.

Estadi II: pacient que presenta els símptomes especificats en l'estadi I amb atàxia evident o signes d'afectació de motoneurona bulbar: disàrtria, disfàgia, baveig, abolició del reflex nauseós, apnees o alteracions del ritme respiratori. En aquest estadi cal practicar ressonància magnètica crànioespinal.

Estadi III: afectació de motoneurona bulbar amb fallida cardiorespiratòria neurogènica. En aquest estadi cal practicar ressonància magnètica crànioespinal

El quadre clínic de mielitis es defineix com la presentació de parèsia/paràlisi flàccida en una extremitat o en més d'una. En aquest cas també cal practicar ressonància magnètica crànioespinal.

universals (veure taula 1)^{1,2}.

A Catalunya, des de l'any 1998 hi ha una vigilància epidemiològica dels quadres neurològics greus produïts per enterovirus en el Programa de vigilància de les paràlisis flàccides agudes inclòs en el pla d'eliminació de la polio-mielitis. L'objectiu és la detecció precoç dels casos amb aplicació de mesures de monitoratge i tractament adequades i l'adquisició d'un major coneixement de la situació epidemiològica a Catalunya².

L'estudi epidemiològic del brot de malaltia neurològica per enterovirus

Es va definir com a cas de malaltia neurològica per enterovirus qualsevol pacient pediàtric que presenti un quadre agut de romboencefalitis o de mielitis sense més etiologia evident coneguda o identificada (veure taula 2)^{1,2}. A tots els individus sospitosos amb simptomatologia compatible se'ls va agafar com a mínim una mostra de líquid cefaloraquídi (LCR), d'aspirat nasofaringi o de femta. D'aquest conjunt, 112 individus van ser casos confirmats en aïllar-se l'enterovirus almenys en una de les mostres analitzades¹. En el 52,7% dels casos es va aïllar l'enterovirus A71.

Tots els casos notificats van començar a donar senyal de simptomatologia entre els dies 7 d'abril i 30 de juliol de 2016¹ (veure gràfica 1). Dels 112 casos, 24 (un 21,4%) van ingressar en la unitat de cures intensives (UCI) i el 12 de setembre de 2016, a l'Hospital Parc Taulí de Sabadell, es va produir el primer èxitus, una nena de <1 any, a causa d'un quadre neurològic per enterovirus³.

La distribució dels casos va ser per sexe, edat i territori era la següent¹:

- Per sexe, el 57,1% eren nens i el 42,9%, nenes.
- Per edat, entre els 3 mesos i els 10 anys (veure gràfica 2)
- Per territori, l'agrupació de casos més important va correspondre a Camp de Tarragona, amb un 37,5% dels casos notificats (veure gràfica 3)

L'estudi epidemiològic va començar amb la recollida d'informació epidemiològica a càrrec de tècnics dels diferents serveis de vigilància epidemiològica repartits pel territori (SVE), mitjançant l'enquesta epidemiològica específica per al cas de malaltia neurològica per enterovirus no polio² (veure figura 1), i de l'estudi dels serotips dels enterovirus, al laboratori de microbiologia de l'Hospital de Sant Pau, amb l'objectiu de trobar l'associació entre els casos o grups de casos. A continuació tots els casos es van notificar a la Subdirecció de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública, del Departament de Salut², per tal de coordinar totes les actuacions necessàries en el seguiment del brot. I finalment, per garantir el control d'aquest brot, es van establir les mesures següents⁴:

- Redactar un protocol de detecció i tractament precoç dels quadres amb afectació neurològica més greu, que

es va enviar al conjunt de la xarxa assistencial.

- Reforçar la vigilància epidemiològica activa.
- Crear una comissió de seguiment formada per experts en pediatria i microbiologia, amb la participació de la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública.

El 30 de juliol va començar a presentar símptomes el darrer cas notificat, raó per la qual el brot de malaltia neurològica per ente-

rovirus es va donar per tancat en no detectar-se cap cas més.

Conclusió

Cal recordar que les malalties infeccioses són un perill latent que en qualsevol moment poden aparèixer de forma sobtada i provocar problemes de salut greus o fins i tot la mort d'individus. És per això que els sistemes de vigilància epidemiològica són tant necessaris en el seguiment i el control de les malalties infeccioses.

Annex 1. Fitxa epidemiològica. Cas de Malaltia neurològica per enterovirus no polio

Dades del/de la pacient

Núm. Història clínica: _____
 Num.: _____
 (any/provincia/numero) A completar per Unitat de Vigilància

Nom: _____ Cognom: _____
 Data de naixement: ____/____/____ Sexe: ☐ Home ☐ Dona
 Carrer o plaça: _____ Núm.: _____
 Municipi: _____ Província: _____
 Districte/par.: _____ Codi: _____ Telèfon: _____
 Escolar/Llar d'infants: _____

DADES DEL/DE LA METGE/SSA DECLARANT

Nom: _____ Cognom: _____ Núm. colegiat: _____
 Centre sanitari: _____ Codi: _____
 Municipi: _____ Província: _____ Codi: _____
 Data de la declaració: ____/____/____ Setmana de la declaració: ____

DADES CLÍNQUES I D'HOSPITALITZACIÓ

Patologia de base: ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Especificar: _____
 Data d'inici dels símptomes prodromics: ____/____/____
 Prodroms (1 setmana abans de l'inici quadre neurològic):
 Sí ☐ No ☐ NS/NC ☐

Febre ☐ Irritabilitat ☐ S. Respiratori ☐
 S. Gastrointestinals ☐ Exantema ☐
 Tipus Exantema: _____
 Boca-ma-peu ☐
 Altres (Especificar): _____

Data d'inici dels símptomes neurològics: ____/____/____

Quadre clínic

	Sí	No	NS/NC
Paràlisi Flàccida Aguda	☐	☐	☐
Atàxia	☐	☐	☐
Somnolència	☐	☐	☐
Tremolors	☐	☐	☐
Distàlgia	☐	☐	☐
Convulsions	☐	☐	☐
Paràlisi i Paràlisi	☐	☐	☐
Alteració de puns orals	☐	☐	☐
Arrèflexia	☐	☐	☐

Durada dels símptomes neurològics en dies: _____

Hospitalització: ☐ Sí ☐ No
 Data ingress: ____/____/____ Data alta: ____/____/____
 Nom del centre: _____

Ingrés UCI: ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Data ingress: ____/____/____ Data alta: ____/____/____

Motiu d'ingrés a UCI

Paràlisi respiratòria ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Edema agut de pulmó neurogènic ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Miocarditis ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Altres (especificar): _____

DADES DE LABORATORI

Mostres analitzades: _____ Data del diagnòstic: ____/____/____

Tipus de mostra

Mostra respiratòria ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 LCR ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Fenta ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC

Tipus de prova

PCR ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Cultiu ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Genotip aïllat: _____

DIAGNÒSTIC D'IMATGE

Ressonància Magnètica ☐ Sí ☐ No ☐ NS/NC
 Data del diagnòstic per imatge: ____/____/____
 Resultat: _____

DADES EPIDEMIOLÒGIQUES

El cas és: _____ Aïllat: ☐ Associat a un altre cas: ☐ NS/NC ☐

SEGUIMENT I CONCLUSIÓ DEL CAS

Evolució de la malaltia:
☐ Curació ☐ Defunció ☐ Seqüeles a l'alta
☐ NS/NC
 Data Alta/Defunció: ____/____/____
 Especificar: _____

Classificació del cas:
 Tipus de cas: ☐ Probable ☐ Confirmat ☐ NS/NC

Figura 1. Fitxa epidemiològica. Cas de malaltia neurològica per enterovirus no polio²

BIBLIOGRAFIA

1. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Informe investigació epidemiològica quadres neurològics aguts per enterovirus en població pediàtrica (preliminar). 21 d'octubre de 2016. [Accés 02/11/2016]. Disponible a: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/contingut_responsiu/salutAZ/E/enterovirus/neurologics_enterovirus.pdf
2. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Protocol d'actuació davant casos d'enterovirus en població pediàtrica. Actualització 30 de juny de 2016. [Accés 02/11/2016]. Disponible a: [http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/canalsalut/enterovirus/pro-](http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/canalsalut/enterovirus/pro-toenterovirus.pdf)
3. Departament de Salut. Comunicat del Departament de Salut sobre enterovirus. 13 de setembre de 2016. [Accés 02/11/2016]. Disponible a: http://premsa.gencat.cat/pres_fsvp/AppJava/notapremsavw/295325/ca/comunicat-departament-salut-enterovirus.do
4. Agència de Salut Pública de Catalunya. Butlletí vigilància ASPCAT núm. 22. 1 de juny de 2016. [Accés 02/11/2016]. Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/ca/publicacions_formacio_i_recerca/publicacions/butlletins_periodics/butlleti-de-vigilancia-aspcat/but_vig_aspcat_22/

FARMACÈUTICS INNOVADORS

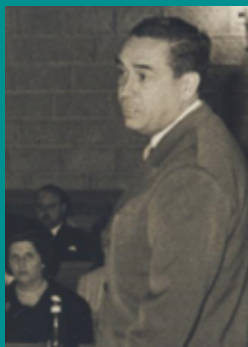
Una col·laboració de

SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Josep Cardús i Aguilar

(Barcelona, 1917-2006)

El personatge. El doctor Josep Cardús i Aguilar va néixer a Barcelona l'any 1917 i va fer els estudis primaris a les Escoles Franceses de les quals li va quedar un bon coneixement del francès, llavors la llengua il·lustrada. El batxillerat el feu als Maristes. Després de la guerra civil, que passà en el bàndol republicà, va estudiar la carrera i un cop acabada aquesta va haver de fer el servei militar. Tot plegat li va representar set anys de la vida que va poder dedicar a la pràctica del futbol jugant amb diversos equips de la primera divisió (Espanyol, Osasuna i Barcelona, el darrer any com a professional en memòria del seu pare, gran barcelonista) i a l'estudi de la carrera. Va morir a Barcelona l'any 2006.



El farmacèutic. Llicenciat per la Facultat de Barcelona (1947), el títol de doctor per la Universitat Complutense el va obtenir el 1954. També obtingué els títols de diplomada en sanitat (1948) i d'inspector farmacèutic municipal (1960).

L'any 1948 va inaugurar una farmàcia davant el Turó Park, que encara avui pertany a les seves filles farmacèutiques.

Des de l'any 1947, a la Facultat de Farmàcia, fou ajudant de classes pràctiques, professor adjunt interí i professor adjunt interí per concurs-oposició de geologia aplicada, professor agregat el 1968 i catedràtic numerari d'universitat (d'edafologia) l'any 1973. Li agradava dir que només hi havia hagut dos professionals del futbol que haguessin arribat a catedràtic: un de l'Atlético de Madrid i ell.

En paral·lel, també va formar part del CSIC, institució en la qual fou successivament i des del 1951 becari, ajudant, col·laborador científic, cap de secció, investigador científic i professor d'investigació, de l'Institut Lucas Mallada d'hidrologia; de l'Instituto de Edafología y Fisiología Vegetal, del Patronato Alonso de Herrera, i del Departament de Barcelona de l'Instituto de Edafología y Fisiología Vegetal.

Des de 1966, fou col·laborador de l'Instituto Nacional de Investigaciones Agronómicas, agregat i primer director de l'estació de floricultura de Cabrils, que va crear. Va rebre la Encomienda de la Orden del Mérito Agrícola (1969).

Acadèmic corresponent (1962) i numerari (1982) de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona.

La innovació. Fou un investigador aplicat en una època en què això era més un demèrit que una altra cosa. En aquest sentit, va col·laborar amb la indústria privada, especialment en el món del clavell al Maresme, a can Badia, i amb diversos fabricants d'hivernacles. Va retrobar el contacte amb la gespa quan va fer d'assessor del Reial Club de Golf d'El Prat i del manteniment del camp de l'Espanyol, a Sarrià. També fou assessor de la "Real Federación Española de Golf". Va col·laborar en els *Planes de Desarrollo Económico i Social* espanyols, des del primer, l'any 1964.

M. Salgot, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Francisco Moreno Martin

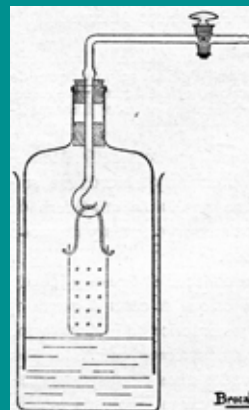
(El Fargue, 1904 – Barcelona, 1985)

El personatge. Fill d'una família modesta resident a El Fargue (Granada), on el seu avi va treballar com a porter d'una fabrica d'explosius. El seu pare, Mariano, fou un autodidacte que va reunir una magnífica biblioteca. Francisco, enviudà de M^a Dolores amb 5 fills i va tornar a contraure matrimoni, ara amb Aurèlia amb la que va tenir 5 fills més. De caràcter fort i molt rigorós però a la vegada amable, fou mestre de moltes generacions de farmacèutics i pare d'una escola de docents i investigadors de l'Anàlisi química i la Bromatologia. Per a Lola, una de les seves filles, fou senzillament un "amant de la Ciència".

El farmacèutic. Va cursar els estudis de farmàcia a la facultat de Granada, de la que fou professor auxiliar (1928-1940), amb el seu mestre, José M^a Clavera, Catedràtic de Técnica física y Anàlisi química. Durant la guerra civil va treballar al Laboratorio Químico-Farmacéutico del Sur. El 1940 va ingressar a l'Acadèmia militar i, ja com a tinent, va traslladar-se a Madrid on va conèixer a Obdulio Fernández i treballar durant uns anys amb José Casares Gil a l'Institut Alonso Barba, fins que el 1948 va guanyar la càtedra d'Anàlisi Química i Bromatologia a la facultat de Barcelona de la que en fou degà (1957-1964). Durant els primers anys d'estada a Barcelona ocupà la direcció de la farmàcia de l'Hospital Militar.

La innovació. Pels qui el vàrem conèixer, Moreno va destacar per la seva qualitat docent però especialment per les seves habilitats al laboratori. Alguns dels seus treballs foren certament innovadors: disseny d'una careta contra gasos (amb carboni actiu) durant la guerra, obtenció de quinina de les escorces de quina guardades al Palau Reial, l'anàlisi, molt acurat, d'un meteorit caigut a Andalusia o de la radioactivitat de les aigües del balneari de Caldes, entre moltes d'altres.

L'any 1945 va publicar un treball sobre separació i determinació de gasos d'una mescla, pel que, a la llum dels nostres dies, cal reivindicar un caràcter pioner en el que seria el desenvolupament de la tècnica de cromatografia de gasos, desenvolupada a partir de 1952 per James i Martin. Així mateix, tots els que vàrem passar pel seu laboratori recordem el seu aparell destinat a la obtenció d'àcid sulfhídric.



Aparell de sulfhídric ideat per F. Moreno (Anales de la Sociedad Española de Física y Química, XXXII, 891 (1932))

J. Boatella

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

VADEMECUM CULTURAL

RENOIR a la Fundació MAPFRE de Barcelona

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

La Fundació MAPFRE a Barcelona ubicada en la Casa Garriga i Nogués del carrer Diputació, presenta fins el proper mes de gener l'exposició *Renoir entre mujeres. Del ideal moderno al ideal clásico. Colecciones de los museos d'Orsay y de l'Orangerie*. Es tracta d'un conjunt excepcional de prop de setanta peces que explica al visitant la relació que va tindre a través de la seva pintura desde els seus inicis amb la figura femenina, en totes les seves vessants; la dona parissina moderna, la visió més intimista de la imatge maternal i especialment els nusos dels seus darrers anys que els integra en la natura, representades amb una especial sensibilitat i voluptuositat.

Amb aquesta exposició la Fundació MAPFRE, vol constatar el valor artístic del pintor impressionista francès, el qual acompanyen també a la mostra peces d'altres pintors de l'època, i, de més contemporanis els quals es van influir del seu treball, com Vincent Van Gogh, Maurice Denis, Edgar Degas, Pierre Bonnard, Aristide Maillol, Henri-Edmon Cross

y Pablo Picasso, obres de les col·leccions i els museus d'Orsay y l'Orangerie, un recorregut doncs excepcional.

Durant el recorregut de l'exposició anirem coneixent les diferents etapes de l'artista, el seu viatge a italià on visita les obres dels mestres italians que influiran profundament el seu treball, les crisis pictòriques que el duen sempre a una recerca del que ell anomenava la pintura autèntica, les seves grans composicions com *Bal du Moulin de la Galette* (Baille en el Moulin de la Galette), on el pintor retrata els jocs seductors dels seus contemporanis, sempre com a exponent principal i, motiu d'inspiració, la dona, la seva pròpia, les amigues, les amants, les dones del carrer, actrius, burgesses etc.

La proposta també té una profunda connotació catalana; el 23 de abril de 1917 s'inaugurava al Palau de Belles Arts de Barcelona, l'exposició titulada *Exposición de arte francés*, promoguda per Ramon Cases, Santiago Rusiñol i d'altres artistes catalans.





Mes de 1500 obres dels més grans mestres francesos del moment: Cézanne, Degas, Manet, Monet, Morisot, Pissarro, Puvis de Chavannes, Renoir y Sisley. Es tractava de mostrar la importància i influència de l'impressionisme francès. Finalment el govern de França, va condecorar a en Cases i Rusinyol com a mostra de gratitud.

Cent anys després la Fundació MAPFRE, dona l'oportunitat a la nostra ciutat de poder tornar a contemplar un dels moviments més influents en l'història de l'art l'impressionisme, i gaudir d'un dels

seus màxims exponents, figura clau, Pierre-Auguste Renoir (Limoges 1841, Cagnes-sur-Mer 1919).

Amb motiu de l'exposició, s'ha editat un catàleg amb varis assajos del comissari Paul Perrin y d'altres especialistes.

1. Pierre-Auguste Renoir
Chemin montant dans les hautes herbes [Sendero entre la hierba], ca.1875
2. Pierre-Auguste Renoir
Bal du Moulin de la Galette [Baile en elMoulinde la Galette], 1876
3. Pierre-Auguste Renoir
Maternité, L'enfant au seinou Madame Renoir et son fils Pierre [Maternidad. El niño al pecho o La señora Renoir y su hijo Pierre], 1885
4. Pierre-Auguste Renoir
Les baigneuses [Las bañistas], 1918-1919

ÍNDIX D'AUTORS 2016

ALERANY, C.	1; 5 / 3; 15 /	GALVEZ, E.	4;5	MORALES, C.	4;19
AMADO, E.	4;5	GARCIA, B.	4;40	NOGUÉ, E.	3; 27
ANDUEZA, I.	4;36	GOMIS, M.	4;5	PARDO, C.	4;19
BADIA, M. B.	3; 5	GUIU, J. M.	1; 19	PARRILLA, F.	1; 31 / 2; 29 / 3; 44/ 4;44
BARCELÓ, N.	3; 35	IBAÑEZ, C.	1; 5 / 3; 15 /	PASTOR, E.	4;19
BOATELLA, J.	3; 40.49/4;47	IRACHETA, M.	1; 28	PÉREZ, L.	4;36
BROSSA, V.	4;5	JÓDAR, R.	4;36	RAMONEDA, M.	1; 36 / 2; 42 / 3; 50 / 4;48
CAMPANY, D.	4;40	JUVANY, R.	4;36	RIERA, P.	3; 23
CARDONA, G.	2; 21 / 3; 27	LIMA, A.	3; 11	RODRÍGUEZ, X.	2; 11
CARRASCO, N.	3; 35	LIZANO, E.	1; 19	ROIG, E.	4;5
CASAMITJANA, N.	1; 27 / 2; 18 / 3; 30 / 4;30	LLOP, J.	4;36	ROVIRA, M.	4;31
CASASÍN, T.	1; 4 / 2; 4-11/ 3; 4-35	LÓPEZ, L.	4;5	SALGOT, M.	4;47
CASTELL-CONESA, J.	3; 11	LOZANO, T.	2; 5 / 3; 5	SEGUÍ, C.	3; 27
CHAGUACEDA, C.	4;31	MANGUES, M.A.	4;5	SORIANO, B.	3; 11
COMA, A.	1; 5 / 3; 15 /	MARTÍ, A.	4;19	SOTOCÀ, J.M.	4;31
DÍAZ-MUNIO, E.	2; 11 / 3; 35	MARIÑO, E.	3; 11	SUÁREZ-LLEDÓ, A.	2; 5 / 3; 5
DUERO, M.	1; 14	MAS, M.P.	4;19	TORRES, L.	3; 32
ENRIQUEZ, M.	4;40	MIRABET, S.	4;5	VIADER, R.	1; 35
ESTEBAN, J.	2; 21	MODAMIO, P.	3; 11	VILARÓ, L.	2; 21
FELIU, A.	4;5	MOLINA, A.	3; 23		

ÍNDIX DE MATÈRIES 2016

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

1; 28 / 3; 32

ANÀLISI DE LA PRESCRIPCIÓ D'INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS	3; 35
ANGIOEDEMES.-VEURE: TIPUS	1; 5
ARTRITIS IDIOPÀTICA JUVENIL SISTÈMICA	2; 21
BEQUES COL·LEGIALS	4;5
BOMBA DE PROTONS.-VEURE: ANÀLISI	3; 35
BOTULISME A CATALUNYA.-VEURE: BROTS	3; 44
BROTS DE BOTULISME A CATALUNYA	3; 44
CALCIFILAXI	2; 24
CARACTERÍSTIQUES I POSICIONAMENT EN LA TERÀPIA ANTICOAGULANT.-VEURE: EDOXABAN	1; 14

CASOS CLÍNICS

2; 21 / 3; 23/4;40

DISLIPÈMIES.-VEURE: FITXES	3; 32
----------------------------	-------

DOCÈNCIA

3; 35

ÈBOLA A ESPANYA.-VEURE: QUINES	2; 29
--------------------------------	-------

EDITORIAL

1; 4 / 2; 4 / 3; 4 / 4;4

EDOXABAN, CARACTERÍSTIQUES I POSICIONAMENT EN LA TERÀPIA ANTICOAGULANT	1; 14
ESPANYA, 1959-1965. VEURE: LA TRAGÈDIA	1; 31

ESPIGOLANT

1; 27 / 2; 18 / 3; 30/ 4;30

FACTORS DE CREIXEMENT (PRGF).-VEURE: UTILITZACIÓ DE PLASMA	3; 5
FARMÀCIA HOSPITALÀRIA.-VEURE: INNOVACIÓ	1; 19

FARMACOTERÀPIA

1; 5 / 2; 5 / 3; 5 / 4;31

FITXA DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN PACIENTS HIPERTENSOS	1; 28
--	-------



FITXES DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN LES DISLIPÈMIES	3; 32
GASTROGRAFIN®. -VEURE: PROPOSTES	2, 5
GLAUCOMA D'ANGLE OBERT.- VEURE: TRACTAMENT	3; 15
HIPOLIPEMIANTS.-VEURE: NOUS	2; 11
ILI PARALÍTIC.- VEURE: PROPOSTES	2; 5
IMPACTE ASSISTENCIAL D'INCORPORAR "SALUT MÒBIL" A LA PRÀCTICA CLÍNICA DEL PACIENT TRASPLANTAT CARDÍAC	4;5
INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS.- VEURE: ANÀLISI	3; 35
INNOVACIÓ EN L'ELABORACIÓ DE TRACTAMENTS DE QUIMIOTERÀPIA A LA FARMÀCIA HOSPITALÀRIA. IMPLANTAR LA ROBÒTICA EN LA PREPARACIÓ	1; 19
INNOVADORS	1; 35 / 2; 40 / 3; 49 / 4;47
LA FACULTAT DE FARMÀCIA HA CANVIAT DE NOM	3; 40
LA TRAGÈDIA DE LA TALIDOMINA A ESPANYA, 1959-1965	1; 31
LEUCÒCITS.- VEURE: RADIOFÀRMACS	3; 11
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA	3; 27
LESINURAD: UN NOU FÀRMAC PER AL TRACTAMENT DE LA HIPERURICÈMIA	4;31
NOUS HIPOLIPEMIANTS	2; 11
OFTALMOLOGIA.- VEURE: UTILITZACIÓ DE PLASMA	3; 5
PACIENTS HIPERTENSOS.- VEURE: FITXA	1; 28
PROPOSTES NOVES EN EL TRACTAMENT DE L'ILI PARALÍTIC. UTILITZACIÓ DE GASTROGRAFIN® COM A POSSIBLE TERÀPIA	2; 5
QUIMIOTERÀPIA.- VEURE: INNOVACIÓ	1; 19
QUINES VAN SER LES CONSEQÜÈNCIES DE LA CRISI DE L'ÈBOLA A ESPANYA	2; 29
RADIOFÀRMACS: LEUCÒCITS MARCASTS AMB RADIONUCLIDS	3; 11
RADIONUCLIDS.- VEURE: RADIOFÀRMACS	3; 11
RECOMANACIONS DIETÈTIQUE EN LES DISLIPÈMIES.- VEURE: FITXES	3; 32
RECOMANACIONS DIETÈTIQUES.- VEURE: FITXA	1; 28
RISC DE SAGNAT EN ELS ANTICOAGULANTS D'ACCIÓ DIRECTA EN COMPARACIÓ AMB ELS ANTIVITAMINA K EN LA PRÀCTICA CLÍNICA HABITUAL	4;19
SALUT PÚBLICA	1; 31 / 2; 29 / 3; 44 / 4;44
TALIDOMINA.- VEURE: LA TRAGÈDIA	1; 31
TERÀPIA ANTICOAGULANT.- VEURE: EDOXABAN	1; 14
TERIPARATIDA EN EL TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI	4;36
TIPUS D'ANGIOEDEMES I TRACTAMENTS DISPONIBLES	1; 5
TOXICITAT MEDICAMENTOSA EN UN PACIENT VIH	
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL GLAUCOMA D'ANGLE OBERT	3; 15
TRACTAMENTS DE QUIMIOTERÀPIA A LA FARMÀCIA HOSPITALÀRIA. IMPLANTAR LA ROBÒTICA EN LA PREPARACIÓ.- VEURE: INNOVACIÓ	1; 19
TRANSPLANTAMENT HAPLOIDÈNTIC	3; 23
UN BROT DE MALALTIA NEUROLÒGICA GREU PER ENTEROVIRUS A CATALUNYA, L'ANY 2016	4;44
UTILITZACIÓ DE PLASMA RIC EN FACTORS DE CREIXEMENT (PRGF) EN OFTALMOLOGIA	3; 5
VADEMECUM CULTURAL	1; 36 / 2; 42 / 3; 50 / 4;48

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA



www.agorasanitaria.com

 COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

ÀGORA
FORMACIÓ SANITÀRIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
de MADRID