



CIRCULAR

FARMACÈUTICA

vol. 69 n° 1 primer trimestre 2011

Exenetida i liraglutida

**primers antidiabètics
anàlegs del
receptor GLP-1**

Adherència al tractament antiretroviral

**cal una monitorització
rutinària
relacionada amb
la càrrega viral**

Estimulació ovàrica

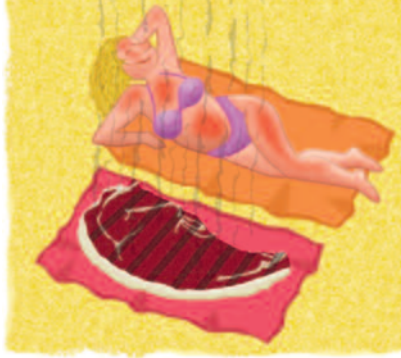
**complexitat de la
regulació
fisiològica i del
tractament**



El farmacèuticonline sempre al seu costat www.farmacèuticonline.com

consells

Encara que no t'ho sembli,
t'estàs socarrimant!



Què és un
refredat?
Què vol dir
constipar-se?

Què passa quan
ens constipem?

Síntomes

Qui es constipa
més sovint?

Què podem fer
per no constipar-nos?

No vagis descalç
que et constiparàs



Què podem fer
perquè no ens encomanin
o no encomanar un
refredat?

Diferències
coincidències
refredat i grip

Recomanacions

Anecdotari

arxiu infantil

articles

aplicacions

Què fem avui per dinar?

	Primer plat	Segon plat
dilluns	Arròs sec	Pollastre amb salsa
dimarts	Macarrons "carbonara"	Amanida amb pernil
dimecres	Escalivada	
dijous	Cigrons amb espinacs	
divendres	Espàrrecs amb pernil dolç	
dissabte	Coliflor amb beixamel	
diumenge	Entremès	

? COM preparar un MENÚ?

PIRÀMIDE dels ALIMENTS

R RECEPTES d'aquesta setmana

TEMPS 00:30

ENCERTS 4

ERRORS 1



jocs

...i molt més



EDITORIAL	4
T. Casasín	
FARMACOTERÀPIA	
Anàlegs de glp-1: exenatida i liraglutida	5
A. Estefanell, G. Molas, M. Rovira, G. Riu, H. Anglada, J.M. Sotoca	
Espigolant	9
N. Casamitjana	
Bezadoxifèn en el tractament de l'osteoporosi	11
P. Domingo	
Tractament farmacològic de l'estimulació ovàrica	17
C. Ibáñez, A. Coma, C. Alerany, C. Zara	
FARMASSISTÈNCIA	
Valoració de l'adherència al tractament antiretroviral mitjançant la combinació de dos mètodes i relació amb la càrrega viral	29
J.J. Machí, M. Arranz, M.J. Revilla, M. Pous, A. Jiménez, N. Carrasco, E. Díaz-Munio, M. Javaloyas, T. Casasín	
DOCÈNCIA	
La nutrició i la bromatologia en els nous graus de farmàcia	35
J. Boatella	
HOMEOPATIA	
L'homeopatia a l'oficina de farmàcia: estudi FxH2010	39
M. Selles, C. López, A. Mozo, S. Serra, R. Hidalgo, R. Muñoz M. López, M. Gil, J. Megías	
INNOVADORS	
Farmacèutics innovadors	44
J. Casas, J. Boatella	
VADEMÈCUM CULTURAL	
Arco 2011	45
M. Ramoneda	

Vol. 69, núm. 1, gener-març 2011. **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:** M. José Alonso Osorio, Carme Alerany Pardo, Monserrat Amorós Sedó, Elisabet Ardèvol Ferrer, Carlos Berga Martí, Ramon Bonet Miralbés, Rafael Borràs Vives, Alfons del Pozo Carrascosa, Marian Carretero Colomer, Montserrat Boada Solsona, M. Assumpció Roset Elías, M. Pilar Gascón Lecha, Antoni Bruguera Bonet, Mayte Pérez Rodríguez, Àngel Torres Sancho. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusí, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Impressió:** Litogama. **Dipòsit legal:** GI 97-1960 ISSN 0009-7314. La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament tots els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.



editorial

La situació econòmica actual de Catalunya i els objectius fermament decidits a fer una retallada econòmica en l'àmbit sanitari que el govern de la Generalitat ha anunciat, ha impactat molt directament el dia a dia dels professionals farmacèutics.

Les empreses públiques, els hospitals i les estructures sanitàries, afrontem les primeres retallades: disminució d'equips directius, acomiadament de treballadors amb contractes eventuais, retallada dràstica de programes quirúrgics, tancament de plantes d'hospitalització amb la conseqüència de la disminució de l'oferta i l'augment de les llistes d'espera que afectaran els ciutadans.

Paral·lelament, el sector de l'oficina de farmàcia també patirà la retallada ja que aquest negoci es basa en el volum global de facturació i reduir la despesa en sanitat sempre és un objectiu de l'administració pública que contracta el servei. A més, l'administració vol resoldre d'una vegada l'atenció farmacèutica a les residències geriàtriques, tema controvertit en què prima més el benefici econòmic que no pas la selecció de fàrmacs, l'intercanvi terapèutic compartit amb el metge responsable, la racionalització de l'ús de medicaments i el seguiment farmacoterapèutic.

En moments de crisi, cal aprofitar les oportunitats que es presenten i cal, d'una vegada i de manera decidida, afrontar la situació de forma clara, valenta i contundent, apostar per una participació activa en activitats de farmàcia clínica i atenció farmacèutica orientades a la línia de treballar conjuntament amb els objectius dels metges de la sanitat pública i de l'administració. Hem de saber aprofitar aquestes oportunitats que cal abordar amb una intel·ligència, una preparació i una formació que, en determinats temes, no tenim. Cal abordar la racionalització dels recursos amb una participació activa en programes que beneficiïn ambdues parts: els farmacèutics i el CatSalut, que és qui, majoritàriament, ens paga.

Tomàs Casasín

Vocal d'Hospitals COFB

ANÀLEGS DE GLP-1: EXENATIDA I LIRAGLUTIDA

A. ESTEFANEL¹, G. MOLAS¹, M. ROVIRA², G. RIU¹, H. ANGLADA¹, J. M. SOTOCÀ³

¹Resident de Farmàcia de l'Hospital Clínic de Barcelona, ²Farmacèutica especialista a CAPSE (Hospital Clínic), ³Farmacèutic especialista a CAP Les Corts (Hospital Clínic).

■ La diabetis mellitus tipus II (DM2) és una malaltia metabòlica crònica amb una prevalença en augment entre la nostra població, probablement a causa de l'augment de l'obesitat. Les complicacions de tipus microvascular i macrovascular derivades poden ser greus i causar la mort. Per aquest motiu, s'investiguen fàrmacs nous que al mateix temps que millorin el perfil glucèmic ajudin a reduir el pes corporal.^{1, 2, 3}

La base del tractament actual de la DM2 són les modificacions higienicodietètiques (dieta i exercici físic) que rarament són suficients, i el tractament amb un o més fàrmacs: metformina, sulfonilurees, meglitinides, glitazones, acarbons, miglitol i insulina. Darrerament s'han afegit a l'arsenal terapèutic fàrmacs modificadors de les incretines: anàlegs del pèptid-1 similar al glucagó (GLP-1) i inhibidors de l'enzim dipeptidil-peptidasa tipus IV (DPP4).^{1, 2} En aquest article ens centrarem en els primers.

L'exenatida (Byetta®), el primer fàrmac comercialitzat de la família dels anàlegs de GLP-1, és un anàleg de l'exendina-4, un pèptid aïllat de les secrecions salivals de *Heloderma suspectum* (monstre de Gila). La liraglutida (Victoza®) és el segon fàrmac d'aquesta família autoritzat recentment per l'Agència Europea del Medicament. Totes dues produeixen una millora del perfil glucèmic i afavoreixen la pèrdua ponderal.^{4, 5}

MECANISME D'ACCIÓ

Exenatida i liraglutida són agonistes del receptor del GLP-1, una hormona incretina endògena hipoglucèmica que secreten les cèl·lules L de l'ili i del còlon després d'una ingesta oral de glucosa (figura 1). La seqüència d'aminoàcids d'exenatida se solapa només parcialment amb la del GLP-1 humà (53% d'homologia) mentre que liraglutida presenta un 97% d'homologia.

Totes dues presenten una estabilitat superior al GLP-1 amb relació a la degradació de la DPP4 i davant de l'enzim endopeptidasa neutra. Produeixen un increment de la secreció d'insulina de les cèl·lules

Produeixen un increment de la secreció d'insulina de les cèl·lules β -pancreàtiques de forma glucosa-dependent, de manera que a mesura que la concentració de glucosa sanguínia disminueix, la secreció d'insulina es normalitza

β -pancreàtiques de forma glucosa-dependent, de manera que a mesura que la concentració de glucosa sanguínia disminueix, la secreció d'insulina es normalitza. De forma paral·lela, suprimeixen la secreció del glucagó, anormalment elevat en la DM2. Per altra banda, alenteixen el buidament gàstric i alhora redueixen la velocitat a què la glucosa derivada de la ingesta accedeix a la circulació sistèmica, i s'assoleixen pics de glucosa d'una magnitud menor. Ambdós fàrmacs han demostrat reducció del pes corporal mitjançant mecanismes que impliquen disminució de la gana i de la ingesta calòrica (figura 2).^{4, 5, 6, 7}

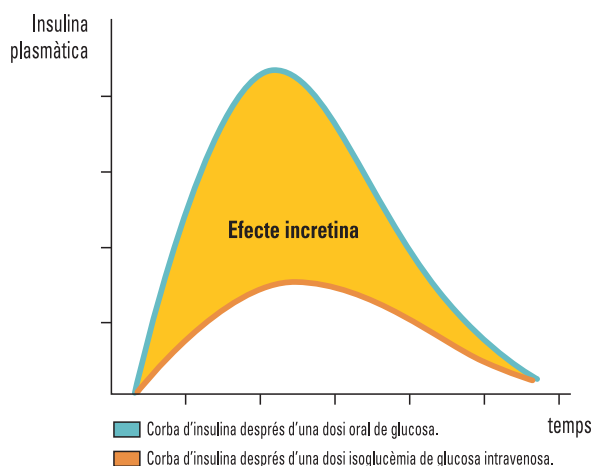


Figura 1. Efecte incretina: Es produeix una alliberació d'insulina superior en resposta a una ingesta oral de glucosa respecte a una administració intravenosa.

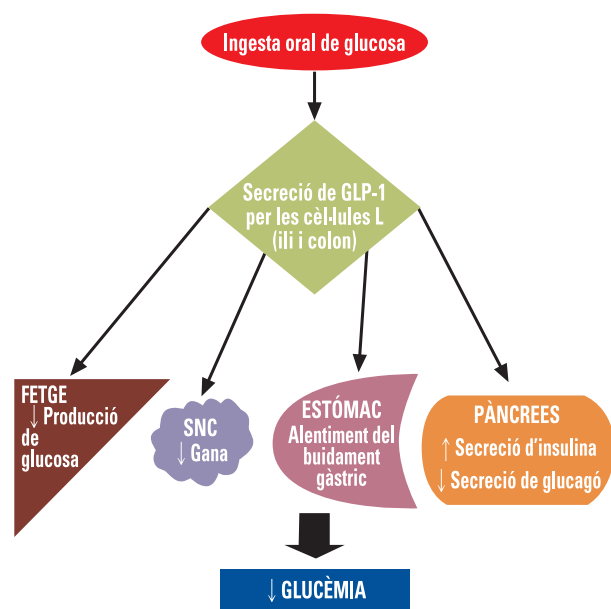


Figura 2. Accions del GLP-1

INDICACIONS

Exenatida està indicada en el tractament de la DM2 en combinació amb metformina i/o sulfonilurees en pacients que no aconseguixin un control glicèmic adequat amb les dosis màximes tolerades d'aquests tractaments. A Espanya, les condicions del visat en limiten la indicació a pacients amb índex de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.⁵

Liraglutida està indicada en el tractament de la DM2 en combinació amb:

- Metformina o sulfonilurea en pacients amb un control glicèmic insuficient tot i haver rebut la dosi màxima tolerada d'aquests fàrmacs en monoteràpia.
- Metformina i una sulfonilurea o bé metformina i una tiazolidindiona, en pacients amb un control glicèmic insuficient tot i la doble teràpia.⁴

POSOLOGIA

El tractament amb exenatida s'inicia amb una dosi de $5\mu\text{g}$, dues vegades al dia, per via subcutània. Convé mantenir aquesta pauta un mínim d'un mes i posteriorment augmentar la dosi a $10\mu\text{g}$. D'aquesta manera s'aconsegueix millorar la tolerància al fàrmac. Cal instruir el pacient perquè s'administri el tractament una hora abans dels àpats (esmorzar i sopar o dinar i

sopar sempre que hi hagi una separació de com a mínim sis hores). Mai s'ha d'administrar després de menjar, si s'oblida una dosi cal esperar la presa següent.⁵

La liraglutida té una posologia més còmoda per al pacient ja que s'administra només una vegada al dia i no cal associar-la als àpats. El tractament comença amb una dosi subcutània de 0,6 mg que s'incrementa a 1,2 mg al cap de com a mínim una setmana. Alguns pacients es podrien beneficiar també d'augmentar la dosi a 1,8 mg. L'escalada de dosi té per objectiu assegurar una bona tolerància gastrointestinal.⁴

Cap dels dos fàrmacs requereixen ajustament de dosi en funció de les glicèmies del pacient ja que només exerceixen l'acció quan els nivells de glucosa plasmàtica són elevats. Si un anàleg de GLP-1 s'associa a una sulfonilurea, es recomana disminuir la dosi d'aquesta última per evitar el risc d'hipoglucèmia.

Pel que fa a la insuficiència renal, exenatida no requereix modificació de dosi si l'aclariment de creatinina (Clcr) és superior a 50ml/min, mentre que si està entre 30 i 50 cal anar amb compte en l'escalada de dosi. En la insuficiència renal greu (Clcr < 30 ml/min) no es recomana l'ús d'aquest fàrmac. No cal ajustar la dosi per a liraglutida quan Clcr és superior a 60ml/min, però no hi ha dades de seguretat si és menor.^{4,5}

En la insuficiència hepàtica, l'exenatida es pot utilitzar sense modificacions de dosi, mentre que no hi ha prou dades en el cas de la liraglutida.

FARMACOCINÈTICA

Exenatida

Té una biodisponibilitat d'entre el 65 i el 76% i la concentració plasmàtica màxima s'assoleix a les dues hores. El volum de distribució és de 28 L i l'aclariment és de 9 L/h. S'elimina per filtració glomerular seguida de degradació proteolítica als túbuls renals, amb una semivida d'eliminació de 2,4 hores.^{5,8}

La liraglutida té una posologia més còmoda per al pacient ja que s'administra només una vegada al dia i no cal associar-la als àpats

Liraglutida

Té una biodisponibilitat del 55% i la concentració plasmàtica màxima s'assoleix a les 8-12 hores. El volum de distribució és de 11-17 L i l'aclariment és de 1,2 L/h. S'elimina de forma similar a les grans proteïnes sense que s'hagi detectat un òrgan específic com a ruta principal d'eliminació, amb una semivida d'eliminació de 13 hores.^{4,8}

INTERACCIONS

Tot i produir un alentiment en el buidatge gàstric, s'ha demostrat que la disminució en l'absorció dels fàrmacs administrats per via oral no és clínicament significativa. En el cas de fàrmacs de marge terapèutic estret i d'antibiòtics, cal fer un seguiment més intensiu si s'administren de manera concomitant amb anàlegs de GLP-1.

Poden afectar els nivells plasmàtics de les estatinen. Si bé no cal cap ajustament de dosi, convé avaluar regularment el perfil lipídic dels pacients. De manera similar, s'han comunicat increments dels valors de l'International Normalized Ratio (INR) en pacients en tractament concomitant amb anticoagulants cumarínics. Caldria fer el monitoratge de l'INR dels pacients en iniciar o suspendre el tractament amb exenatida o liraglutida. És força improbable que exenatida i liraglutida presentin interaccions farmacocinètiques a nivell de citocrom P450 ja que no són metabolitzades per aquest enzim.^{4,5}

REACCIONS ADVERSES

Les reaccions adverses més freqüents que presenta exenatida són hipoglicèmia, nàusees, vòmits, diarrea, disminució de la gana, mal de cap, mareig, dispèpsia, dolor abdominal, reflux gastroesofàgic, distensió abdominal, hiperhidrosi, nerviosisme, astènia i pèrdua de pes. Com a reacció adversa poc freqüent caldria destacar la pancreatitis aguda. La Food and Drug Administration (FDA) va publicar una alerta, l'agost del 2008, de l'aparició de sis casos de pancreatitis hemorràgica necrotitzant entre octubre del 2007 i maig del 2008, amb resultat de mort en dos pacients. Es recomana finalitzar el tractament amb exenatida en cas d'haver-hi sospita de pancreatitis. Una altra reacció adversa poc freqüent és l'alteració de la funció renal. Al març del 2009, la FDA va publicar una sego-

na alerta a causa de la notificació de casos d'insuficiència renal aguda associats al tractament amb exenatida.

Les reaccions adverses més freqüents de liraglutida són hipoglicèmia, nàusees, vòmits, diarrees, mal de cap, anorèxia, disminució de la gana, mareig, dispèpsia, dolor abdominal, restrenyiment, gastritis, flatulència, distensió abdominal, reflux gastroesofàgic, nasofaringitis, bronquitis, mal de queixal, gastroenteritis vírica, fatiga i febre. Com a reaccions adverses poc freqüents caldria destacar pancreatitis aguda i alteracions tiroïdals.^{4,5,9,10}

EFICÀCIA CLÍNICA

EXENATIDA

S'han fet diferents assaigs clínics:

- 1.- *Comparació amb placebo a curt termini (30 setmanes)*. En quatre assaigs clínics, fase III, en què exenatida es va afegir al tractament habitual del pacient, es va observar que exenatida produeix una disminució superior de l'hemoglobina glicosilada (HbA1c) (-0,86 vs. 0,12), s'aconseguia en més pacients una HbA1c $\leq 7\%$ (46% vs. 13%), una menor glicèmia basal en dejú (-10,8 vs. 7,2 mg/dL) i una major disminució de pes (-2,8 vs. -0,3 kg).
- 2.- *Comparació amb placebo a llarg termini*. En una fase d'extensió oberta dels estudis a curt termini de fins a 126 setmanes, es va observar que els pacients tractats amb exenatida aconseguien una millora sostinguda del control glicèmic, reduccions progressives del pes corporal i millores significatives en factors de risc cardiovascular.
- 3.- *Estudis de no inferioritat amb un comparador actiu* (insulina glargina i insulina aspàrtica) mostren que exenatida no és inferior amb relació a

Les reaccions adverses més freqüents d'ambdós fàrmacs són: hipoglicèmia, nàusees, vòmits, diarrea, disminució de la gana, mal de cap, mareig, dispèpsia, dolor abdominal i reflux gastroesofàgic



Degut al cost elevat i la moderada eficàcia, s'haurien de reservar com a alternativa en casos en què el tractament amb dos antidiabètics orals no hagi resultat satisfactori i l'obesitat sigui un factor limitant de la teràpia."

insulina glargina i insulina aspart en millorar el control glucèmic. Es va observar que exenatida presentava beneficis addicionals relacionats amb una reducció del pes corporal, control de la glucosa postprandrial i una menor incidència d'hipoglicèmies nocturnes quan es comparava amb insulina glargina, mentre que insulina glargina es va associar amb menors concentracions de glucosa plasmàtica en dejú i amb menor incidència d'hipoglicèmies diürnes.¹¹

En els assaigs clínics la incidència d'abandó del tractament a causa de reaccions adverses va ser del 8% vs el 3% en el cas de placebo.¹²

LIRAGLUTIDA

S'han realitzat cinc assaigs clínics de fase III aleatoritzats i controlats per a liraglutida englobats en el programa LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), d'una durada mínima de 26 setmanes. Un dels assaigs (LEAD3) estudià la liraglutida en monoteràpia. Els altres estudis analitzaven la liraglutida associada a un antidiabètic oral (LEAD1 i LEAD2) o a dos antidiabètics orals (LEAD4 i LEAD5).

En general, liraglutida va demostrar reduir l'HbA1c en 0,8 – 1,4% i augmentar el percentatge de pacients que assolien una HbA1c < 6,5% comparat amb placebo. A més, es va observar una reducció dels nivells de glucèmia en dejú i postprandrial. Pel que fa al pes corporal, la liraglutida s'associà a una disminució d'aproximadament 2 kg en 52 setmanes, a una dosi de 1,2 mg.^{1, 3, 13}

Un sisè estudi (LEAD6) comparà liraglutida amb exenatida a dosis completes. Va observar una major reducció d'HbA1c (-1,12 vs. -0,79 %), disminució superior de pes corporal (-3,24 vs. -2,87 kg) i una

incidència menor d'hipoglicèmia per liraglutida.¹⁴ El benefici de l'ús dels anàlegs de GLP-1 és superior si tenim en compte que molts dels altres fàrmacs anti-diabètics produeixen augment ponderal.

CONCLUSIONS

El paper dels anàlegs del GLP-1 no es podrà establir fins que no tinguem més informació a llarg termini de la progressió de la diabetis i el pronòstic cardiovascular. Tot i que s'administren per via subcutània, presenten avantatges amb relació a la insulina: dosis fixes i no requereixen controls diaris de glucèmia. Degut al cost elevat i la moderada eficàcia, s'haurien de reservar com a alternativa en casos en què el tractament amb dos antidiabètics orals no hagi resultat satisfactori i l'obesitat sigui un factor limitant de la teràpia.

BIBLIOGRAFIA

1. Midlands Therapeutics Reviews and Advisory Committee (MTRAC). Verdict and summary: Liraglutide (Victoza®) for the treatment of type 2 diabetes. VS 10/02. January 2010.
2. Inzucchi S, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: Part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008; 117: 574-584.
3. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31 (11): 2472-2488.
4. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report: Victoza® <http://www.emea.europa.eu> (Consulta 23/03/2010).
5. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report: Byetta® <http://www.emea.europa.eu> (consulta 23/03/2010).
6. Chia CW, Egan JM. Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(10): 3703-3716.
7. Arechavaleta R. El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Adv Stud Med*. 2006; 6(7A): S581-S585.
8. Micromedex® Healthcare Series [base de dades a Internet]. Greenwood Village, Colo : Thomson Reuters (Healthcare) Inc [actualitzada periòdicament; accés el febrer 2010]. Disponible a: <http://www.thomsonhc.com>
9. Food And Drug Administration (FDA). Safety Alerts (Medwatch): Byetta®. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm> (Consulta Abril 2010).
10. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide-The FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362 (9): 774-777.
11. European Medicines Agency (EMA). EPAR- Scientific Discussion: Byetta® <http://www.emea.europa.eu> (consulta 26/08/2010).
12. Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME). Ficha de novedad terapéutica: Exenatida. 2009 (2).
13. NHS Scottish Medicines Consortium. Liraglutide 6mg/ml prefilled pen for injection (Victoza®). No 585/09.
14. Joffe D. Liraglutide: A once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes mellitus. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010; 67: 1326-1336.

ESPIGOLANT

N. CASAMITJANA

Cap del Centre d'Informació del Medicament (CIM) del COFB

EFFECTS OF EVENING VS MORNING LEVOTHYROXINE INTAKE A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CROSSOVER TRIAL**BOLK N, VISSER TJ, NIJMAN J, JONGSTE LJ, TIJSSEN J, BERGHOUT A.****ARCH INTERN MED. 2010;170(22):1996-2003**

A causa de la gran prevalença d'hipotiroïdisme, la levotiroxina sòdica és un medicament molt prescrit. L'absorció per via intestinal és entre el 70 i el 80% i hi ha consens a administrar-la abans de l'esmorzar per evitar interaccions amb els aliments. Un estudi pilot en onze pacients havia observat que els nivells de tirotròpina disminuïen i els de T4 lliure i T3 augmentaven amb una presa nocturna abans d'anar a dormir i per tant, els autors d'aquest article van dissenyar un assaig creuat a doble cec per confirmar el millor moment per administrar la levotiroxina.

L'objectiu principal de l'estudi va ser determinar els canvis que presentaven la tirotròpina i els nivells d'hormones tiroïdals quan el medicament es prenien a l'hora d'anar al llit. Posteriorment, els autors van revisar si aquests nou règim afectaria els nivells de creatinina i lípids, índex de massa corporal, freqüència cardíaca i nivell de qualitat de vida.

Noranta pacients van completar l'assaig entre l'1 d'abril del 2007 i el 30 novembre del 2008, al Maasstad Hospital de Rotterdam. Els pacients eren tots més grans de 18 anys i estaven estabilitzats en el tractament. El problema pel qual prenien la medicació no havia de ser un diagnòstic de carcinoma de tiroïdes, no havien de presentar problemes gastrointestinals i, si eren dones, no podien estar embarassades. Durant aquests sis mesos, els pacients van prendre una càpsula al matí i una altra

en anar a dormir (una contenia levotiroxina i l'altra placebo). Als tres mesos van canviar la del matí per la de la nit i a l'inrevés. Quan al final de l'assaig se'ls va preguntar, 34 dels 90 pacients van dir que es trobaven millor amb la presa matinal de levotiroxina, 31 preferien l'hora d'anar a dormir i a 25 els era indiferent. A l'any d'acabar l'estudi més de la meitat dels pacients encara preferien la presa nocturna.

La presa nocturna podria ser millor per als pacients perquè l'endemà no han d'esperar per esmorzar. A més els autors consideren que potser aquests trenta minuts d'espera que hi ha d'haver entre l'administració de levotiroxina i la ingesta d'aliments podria ser encara massa curt per evitar les interferències amb l'absorció gastrointestinal del medicament. A més, tenint en compte que molts pacients acostumen a prendre cafè o necessiten tractament amb altres medicaments que poden interaccionar amb l'absorció de la levotiroxina, la presa nocturna evitaria aquests inconvenients. Al mateix temps, durant la nit, la motilitat intestinal és menor, és a dir, hi ha una exposició més prolongada i, en conseqüència, més biodisponibilitat. A més, també a la nit les secrecions àcides gàstriques són superiors i afavoreixen l'absorció de la levotiroxina. Els autors diuen que potser aquestes variabilitats circadianes podrien ser una explicació als resultats observats.

Comparada amb la presa matinal, la de la nit va comportar una disminució en els nivells de tirotròpina de 1.25 mIU/L (95% [CI], 0.60-1.89 mIU/L; $P < .001$), un increment de tiroxina lliure de 0.07 ng/dL (0.02-0.13 ng/dL; $P = .01$), i un increment en la triiodotironina total de 6.5 ng/dL (0.9-12.1 ng/dL; $P = .02$). Pel que fa als qüestionaris sobre qualitat de vida no es va trobar diferència entre un i altre moment de la presa.

Els autors conclouen que la levotiroxina presa a l'hora d'anar a dormir millora significativament els nivells hormonals, que les variables de qualitat de vida i nivell de lípids sèrics no van presentar canvis i suggereixen vivament que es podria entrar a considerar la prescripció a la nit.

EFFICACY OF ESCITALOPRAM FOR HOT FLASHES IN HEALTHY MENOPAUSAL WOMEN. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**FREEMAN EW, GUTHRIE KA, CAAN B, STERNFELD B, COHEN LS, JOFFE H, I COL-LABORADORS.****JAMA. 2011;305(3):267-274. DOI: 10.1001**

Un ús menor de tractaments hormonals substituïdors per reduir els símptomes associats a la menopausa ha fet créixer l'interès pels tractaments no hormonals. Els inhibidors de la recaptació de la serotonina ha estat un dels grups més investigats per demostrar-ne l'eficàcia en el control de les sufocacions. Les diferències entre els fàrmacs del grup i els altres problemes de salut que podien presentar les pacients estudiades ha donat resultats diversos.

En aquest assaig els autors dirigits per Ellen W. Freeman de la *University of Pennsylvania School of Medicine*, d'Estats Units avaluaren l'eficàcia d'escitalopram comparat amb placebo per reduir la freqüència, la gravetat i les molèsties de les sufocacions i examinar si l'ansietat, la depressió, l'estat de menopausa o l'ètnia en modificaven l'efecte de manera significativa.

La cerca de les participants va ser entre el juliol del 2009 i el juny del 2010, en les dones que tenien entre 40 i 62 anys, en fase de transició cap a la menopausa, establerta de manera que haguessin presentat amenorrea de més de 60 dies durant l'any anterior o ja tin-



guessin una menopausa instaurada, histerectomia sense extirpació d'ovaris i bona salut general establerta per història clínic, revisió mèdica i analítica estàndard.

A l'atzar i en igual proporció, les dones van rebre 10 mg/dia d'escitalopram o placebo durant vuit setmanes. Si a la setmana quatre no presentaven una reducció de les sufocacions del 50% en freqüència o intensitat passaven a rebre 20 mg/d d'escitalopram o placebo semblant.

Pel que fa a sufocacions i suors nocturnes havien de presentar una freqüència d'almeny 28 per setmana durant tres setmanes. Aquestes participants potencials van ser seguides durant tres setmanes per constatar que mantenien aquest nivell de simptomatologia. Quedaven excloses les dones que en els darrers trenta dies havien rebut tractament hormonal d'inhibidors de la recaptació de serotonina, psicòtrops o medicaments sense recepta o plantes medicinals per a les sufocacions.

En total 205 dones (95 afroamericanes, 102 caucàsiques i 8 d'altra procedència) van ser incloses a l'estudi. Al principi de l'estudi presentaven una freqüència mitjana de 9,8 sufocacions al dia. Amb escitalopram les sufocacions van baixar a una mitjana de 5,26 al dia (un 47% de disminució). En el grup placebo, la freqüència de sufocacions va baixar a 6,43 per dia (un 33% menor). També va millorar la gravetat de manera paral·lela a la freqüència.

En les tres setmanes posteriors a deixar el tractament, les sufocacions van tornar a augmentar tant en nombre com en intensitat. Aquest fet no es va presentar en el grup a qui s'havia administrat placebo. Els autors comenten que les dones que havien rebut escitalopram estaven més disposades a continuar el tractament que les assignades al grup placebo.

Els autors conclouen que entre les dones sanes l'administració d'escitalopram (10 a 20 mg) comparat amb placebo va comportar una reducció de la freqüència i la gravetat de les sufocacions

en comparació amb les que rebien placebo. I assenyalen que encara que aquesta disminució sembli modesta, les participants de l'estudi la veien com a significativa i indicaven la seva disposició a continuar. Esmenten que són conscients de les limitacions de l'assaig i que potser hi ha un biaix en la participació voluntària que podria haver recollit un grup de dones més motivades a buscar tractament farmacològic. Al mateix temps remarquen que és el primer estudi amb inhibidors de la recaptació de serotonina que estudia els resultats que el tractament té en dones afroamericanes i en dones caucàsiques. Els estudis indiquen que les dones afroamericanes presenten més sufocacions que les blanques, però aquesta circumstància no va afectar significativament la resposta a l'escitalopram. Conclouen també que caldrà comparar l'eficàcia dels antidepressius amb els resultats de sufocacions que proporciona l'administració de tractament hormonal.

LIMITATIONS OF INFRARED EAR TEMPERATURE MEASUREMENT IN CLINICAL PRACTICE

TWERENBOLD R, ZEHNDER A, BREIDTHARDT T, REICHLIN T, REITER M, SCHAUB N, I COL-LABORADORS

SWISS MED WKLY. 2010 DEC 20;140:W13131

El termòmetre va ser incorporat a la pràctica mèdica cap a l'any 1868, quan el metge alemany Carl RA Wunderlich va introduir el mesurament de la febre com a símptoma i va establir com a temperatura normal del cos els 37°C, amb rang de normalitat més que com a valor específic i amb variacions circadianes.

Els termòmetres d'infrarojos capten el calor corporal en forma d'energia infraroja després i encara que es poden col·locar a qualsevol part del cos, els autors van revisar els que es col·loquen a la membrana timpànica, modalitat que es van introduir ara fa uns vint anys. Teòricament aquests termòmetres poden reflectir la temperatura central

del cos de forma ben aproximada ja que la membrana timpànica està irrigada per una ramificació de l'arteria que rega el centre termoregulator. Tot i els avantatges que comporta com ara rapidesa de l'operació i facilitat de mesurament i acceptació dels pacients (el mètode s'usa especialment en diversos hospitals d'Amèrica i Europa), els autors del treball es van voler centrar en les limitacions que l'ús pot presentar. Així, la presència de cera a les orelles podria emmascarar el valor real de la febre que presenta el malalt i limitar la identificació de pacients amb risc associat.

Els pacients per a l'assaig van ser seleccionats entre els que es presentaven a la secció d'urgències de l'Hospital Universitari de Basilea. La temperatura va ser mesurada tres vegades a l'orella esquerra, amb l'instrument sostingut amb la mà esquerra i tres a la dreta, també amb l'instrument en aquest cas aguantat amb la mà dreta. Per a la col·locació uniforme del termòmetre dins el canal auditiu extern es van marcar els mil·límetres d'introducció.

Posteriorment, van mirar les orelles amb otoscopi per visualitzar l'extensió de cerumen present amb una escala semiquantitativa, ja que el cerumen és un mal conductor i la presència al conducte pot limitar la visió del termòmetre al punt més calent del canal. Quan hi havia cerumen, el van extreure. Per minimitzar els efectes d'un possible augment reactiu de temperatura després d'aquesta manipulació esperaren 10 minuts per tornar a prendre-la. L'assaig va incloure 333 pacients, 98 (un 29%) presentaven cerumen sense diferències entre homes i dones, i 47 (14%) en tenien en ambdues orelles.

La retirada del cerumen va comportar una pujada de temperatura de 0,20°C. En canvi els efectes de la llargada introduïda, l'orella mesurada i l'impacte de l'aclimatació a la temperatura ambient de l'hospital no va ser remarcable. Els autors conclouen que és un sistema molt útil i totalment fiable per mesurar la temperatura en la pràctica clínica.

BEZADOXIFÈN EN EL TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI

P. DOMINGO

Farmacèutica del Centre d'Informació del Medicament (CIM) del COFB

■ L'OSTEOPOROSI

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix l'osteoporosi com *una malaltia esquelètica sistèmica caracteritzada per una reducció de la massa òssia i un deteriorament de la microarquitectura del teixit ossi, amb el consegüent augment de la fragilitat de l'os i del risc de fractura*. Aquesta definició està basada en el mesurament de la densitat mineral òssia (DMO) a la columna dorsal, el maluc o l'avantbraç, expressada en desviacions estàndard amb relació a la població sana per a un determinat sexe i raça i es denomina *T-score*. Hi ha quatre categories diagnòstiques definides per la OMS en funció del T-score:

T-score	Significat
≥ -1	Densitat òssia normal
< -1 i $> -2,5$	Osteopènia (DMO inferior a la normal, que pot causar osteoporosi)
$\leq -2,5$	Osteoporosi
$\leq -2,5$ amb ≥ 1 fractures demostrades per fragilitat	Osteoporosi confirmada/greu

Per determinar la massa òssia és possible utilitzar diverses tècniques densitomètriques en diferents localitzacions segons siguin invasives (biòpsia òssia, considerada com la prova de referència o *gold standard*) o no invasives. Entre aquestes hi ha tècniques que utilitzen radiacions ionitzants (raigs X i gamma γ) i radiacions no ionitzants com els ultrasons, la ressonància magnètica i la tomografia computeritzada. Les tècniques amb radiacions ionitzants es basen en l'atenuació que experimenten els raigs X o els fotons dels raigs γ en travessar els diferents teixits i que està relacionada amb el gruix i la composició. El valor

L'osteoporosi és una malaltia crònica que no dona simptomatologia fins que no es produeix la fractura

obtingut es compara amb valors mesurats en població sana i s'expressa en desviacions estàndard amb relació als valors normals. La massa òssia de l'adult arriba al valor màxim al voltant dels 35 anys i es manté constant mentre hi ha equilibri entre la síntesi osteoblàstica i la destrucció o resorció que provoquen els osteoclasts. A partir dels 40 anys i amb un augment progressiu que depèn de l'edat, apareix una reducció de la massa òssia.

L'osteoporosi és una malaltia crònica que moltes vegades no dona simptomatologia fins que no es produeix la fractura i que afecta una gran part de la població mundial (una tercera part de dones entre 60 i 70 anys i dues tercers parts de les dones de més de 80 anys) i que té una prevalença alta en el sexe masculí, per això se l'ha denominat *l'epidèmia silenciosa*. En els últims estudis sobre incidència, dos milions i mig de dones espanyoles (uns 200 milions a tot el món) tenen osteoporosi, el 80% de les afectades no és conscient dels factors de risc abans del diagnòstic i només un 10% rep tractament farmacològic per la malaltia.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) preveu que el 40% de les dones de més de 50 anys tindrà una fractura relacionada amb l'osteoporosi en algun moment de la seva vida. A aquest concepte es refereix el terme *lifetime risk*, definit com el risc de patir una fractura a partir d'una certa edat, generalment a partir dels 50 anys, en el temps que li queda de vida a una persona. Estudis actuals van estimar que el *lifetime risk* d'una dona blanca de 50 anys era d'un 16% de



fractura de maluc, un 15% de fractura de Colles i un 32% de fractura vertebral durant el temps que li resta de vida.

Si tenim en compte que l'osteoporosi és una malaltia amb una prevalença alta que comporta un cost econòmic elevat per morbiditat i mortalitat, és molt important identificar els factors de risc associats per aplicar mesures dietètiques adequades o instaurar el tractament farmacològic necessari. Els factors de risc inclouen: antecedents familiars, pes corporal baix (un pes per sota de 70 Kg és la millor dada predictiva d'una baixa densitat de massa òssia), menopausa, sedentarisme, alcoholisme, tabac i una ingesta no adequada de calci i vitamina D. Els tractaments amb glucocorticoides són responsables del 50% de les fractures tot i que la pèrdua de massa òssia està relacionada directament amb la dosi i la durada del tractament és bastant ràpida durant els primers sis mesos. Només a Europa, als Estats Units i al Canadà, el tractament d'aquesta malaltia té un cost anual de 48.000 milions de dòlars (IOF 2002) i els costos indirectes en pèrdues de productivitat i de mortalitat prematura derivada de les fractures produïdes van ser de 4.800 milions d'euros al any 2000, a Europa.

BAZEDOXIFÈN

En el tractament farmacològic de l'osteoporosi actualment s'utilitzen diversos medicaments: bisfosfonats, teràpia substitutiva hormonal, calcitonina, teriparatida (derivat d'hormona paratiroidal), ralenat d'estranci i els moduladors selectius del receptor estrogènic (MSRE), grup que inclou el bazedoxifèn. Són un grup de fàrmacs que s'uneixen als receptors estrogènics amb una afinitat alta. Els efectes depenen

del teixit sobre el qual actuen, així es comporten com a antagonistes sobre la mama i l'úter i com a agonistes sobre el fetge, el sistema cardiovascular i el teixit ossi.

El bazedoxifèn és un MSRE d'última generació utilitzat en el tractament de l'osteoporosi postmenopàusica en dones amb risc incrementat de fractures. Ha demostrat l'eficàcia per augmentar la densitat mineral òssia i per reduir fractures vertebrals en pacients d'alt risc i també fractures no vertebrals.

FARMACOCINÈTICA

Els paràmetres farmacocinètics del bazedoxifèn van ser estudiats en dosis repetides, en dones sanes amb postmenopausa natural o a conseqüència d'una ovariectomia bilateral.

Absorció

El bazedoxifèn s'absorbeix ràpidament després d'una administració oral amb una t_{max} aproximada de dues hores, amb una biodisponibilitat absoluta d'un 6%. Si bé l'administració del fàrmac conjuntament amb aliments va fer que augmentessin els valors de C_{max} i AUC, no es considera que aquests canvis tinguin rellevància clínica i es pot administrar amb aliments o sense.

Distribució

El volum de distribució després d'administrar per via intravenosa una dosi de 3 mg fou de $14,7 \pm 3,9$ L/Kg. És un principi actiu amb un percentatge alt d'unió a proteïnes plasmàtiques (95,8% - 99,3%).

Metabolisme

El bazedoxifèn es metabolitza principalment al fetge per glucoronoconjugació amb una escassa o nul·la mediació del citocrom P450 i dona lloc al metabòlit bazedoxifèn-5-glucorònid, el qual és present a la sang en concentracions deu vegades superiors a la del principi actiu sense modificar.

Eliminació

Amb una administració diària s'arriba a l'estat d'equilibri a la segona setmana de tractament. La semivida d'eliminació és d'unes 30 h. i majoritària-

És molt important identificar els factors de risc associats per aplicar mesures dietètiques adequades o instaurar el tractament farmacològic necessari

El bazedoxifèn és un modulador selectiu del receptor estrogènic (MSRE)

ment es produeix per les femtes, mentre que per l'orina se n'excreta menys d'un 1% de la dosi.

POSOLOGIA

La dosi recomanada és de 20 mg per via oral, una vegada al dia, acompanyat de suplement de calci i vitamina D quan la ingesta diària no sigui l'adequada, i amb aliments o sense.

S'ha de valorar diferents poblacions especials:

- **Insuficiència renal.** Atesa l'escassa o nul·la influència sobre la farmacocinètica del fàrmac, no cal ajustar la dosi.
- **Insuficiència hepàtica.** Es va comparar el comportament metabòlic després d'una sola presa de 20 mg de bazedoxifèn en pacients amb insuficiència hepàtica (classe A, B, C de Child-Pugh) i demostraren un augment de l'AUC 4,3 vegades, raó per la qual no es recomana la utilització en aquesta població.
- **Edat avançada.** L'augment de l'AUC trobat en dones a partir de 65 anys es va considerar relacionat amb l'edat de manera que no es va veure necessari ajustar la dosi.
- **Població pediàtrica.** No hi ha estudis de l'administració de bazedoxifèn en aquest grup.
- **Raça.** No s'han trobat diferències farmacocinètiques que depenguin del grup ètnic.

EFICÀCIA CLÍNICA

L'eficàcia del bazedoxifèn es va establir en dos assaigs de fase III, multicèntrics, doble cec, aleatoritzats, controlats, amb principi actiu i placebo: un assaig de tractament durant tres anys i un de prevenció amb una durada de dos anys.

A l'estudi de tractament de 7.492 dones postmenopàusiques (edat entre 50 a 85 anys – 19.5 anys de mitjana de temps des de la menopausa) van rebre, conjuntament amb un suplement de 1.200 mg de calci i 400 UI de vitamina D, dosis de bazedoxifèn de 20 o 40 mg o de raloxifèn 60 mg o de placebo, per poder

avaluar la incidència de noves fractures vertebrals. Majoritàriament, els subjectes inclosos eren caucàsics osteoporòtics, sense fractura vertebral o amb almenys una fractura vertebral a la visita basal.

A 36 mesos de tractament, en els grup del bazedoxifèn 20 mg i del raloxifèn 60 mg va haver-hi una reducció significativa de noves fractures vertebrals en comparació amb el grup placebo. L'efecte va ser similar en els pacients amb fractures vertebrals prevalents i també sense.

Anàlisis posteriors van evidenciar que el risc relatiu de fractures no vertebrals en pacients tractats amb bazedoxifèn va disminuir amb l'augment de la probabilitat de fractura. En subjectes amb una probabilitat de fractura del 20% o superior, el risc de fractures no vertebrals en el grup del bazedoxifèn es va reduir un 55% amb relació al grup placebo.

L'augment de la DMO en la columna lumbar en els grups amb bazedoxifèn i raloxifèn va ser significatiu comparat amb el grup placebo als sis mesos i es va mantenir al llarg de 36 mesos, igual que en altres àrees esquelètiques.

A l'estudi sobre prevenció hi participaren 1.583 dones (mitjana d'edat 58 anys-mitjana de temps des de la menopausa 11 anys) i es comparaven els efectes del bazedoxifèn (10, 20 o 40 mg), raloxifèn 60 mg i placebo, sobre la DMO. Tots els participants en l'assaig van rebre suplement de calci (600 – 1200 mg al dia). La densitat mineral òssia va mantenir-se en totes les dones tractades, va ser significativa al sis mesos i es conservava als 36, mentre que va disminuir en les que integraven el grup placebo. Es van obtenir resultats similars en altres zones de l'esquelet.

ADVERTÈNCIES, PRECAUCIONS I CONTRAINDICACIONS

El bazedoxifèn és un fàrmac indicat únicament per a pacients postmenopàusiques i les dones potencial-

El bazedoxifèn és un fàrmac indicat únicament per a pacients postmenopàusiques i les dones potencialment fèrtils no l'han de prendre



ment fèrtils no l'han de prendre. No s'han fet estudis en dones premenopàusiques motiu pel qual no se'n recomana l'ús en aquest grup. Està contraindicat en pacients amb presència o antecedents d'episodis tromboembòlics venosos com trombosi venosa profunda (TEV), embolisme pulmonar i trombosi de vena retinal.

Caldria valorar els factors de risc associats a aquest tipus de patologia vascular com són: edat avançada, obesitat, neoplàstia maligna, traumatisme major, cirurgia, immobilització prolongada, en aquest últim cas, s'hauria de suspendre el tractament abans i durant la immobilització i restaurar el tractament quan la pacient tingui capacitat de deambulació. En els viatges llargs és recomanable fer moviments. Si durant el tractament amb bazedoxifèn apareix sagnat uterí (ja que durant els estudis clínics no hi va haver evidències de proliferació endometrial), s'ha d'estudiar amb profunditat.

Conbriza és un medicament que conté lactosa i estaria contraindicat en pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp, malabsorció de glucosa o de galactosa.

Encara que no s'han fet estudis dels efectes sobre les capacitats de conduir o el maneig de màquines, la somnolència és una de les reaccions adverses comunicades de la qual s'hauria d'advertir els pacients.

INTERACCIONS

El bazedoxifèn és un principi actiu que es metabolitza poc o gens mitjançant el citocrom P450 (CYP450). Les dades *in vitro* fan pensar que és improbable que interaccioni amb fàrmacs que sí utilitzen aquesta via metabòlica. No es van detectar interaccions amb fàrmacs com ibuprofèn, atorvastatina, azitromicina antiàcids amb alumini i hidròxid de magnesi. Per les seves característiques d'unió a proteïnes plasmàtiques

La dosi recomanada és de 20 mg per via oral, una vegada al dia, acompanyat de suplementes de calci i vitamina D quan la ingesta diària no sigui l'adequada

L'augment de la DMO en la columna lumbar amb bazedoxifèn va ser significatiu comparat amb el grup placebo als sis mesos

és poc probable que interaccioni amb warfarina, digoxina i diltiazem. En estudis a curt termini, el bazedoxifèn va augmentar les concentracions de diverses globulines d'unió a hormones com: globulines d'unió a corticosteroides (CBG), hormones sexuals (SHBG) i tiroxina (TBG).

EMBARÀS I LACTÀNCIA

Es tracta d'un fàrmac indicat només per a dones postmenopàusiques i no hi ha dades d'ús en embaràs i els estudis en animals de laboratori han demostrat toxicitat reproductiva, de manera que l'ús està totalment contraindicat en aquests casos.

Es desconeix si el bazedoxifèn s'excreta a la llet materna.

REACCIONS ADVERSES

La majoria de les reaccions adverses detectades durant els assaigs clínics van ser d'intensitat lleu a moderada i no necessitaren la suspensió del tractament. Les més freqüents van ser: fogots i espasmes musculars (incloent-hi rampes a les cames).

La taula 1 presenta la resta de reaccions adverses relacionades amb la medicació i classificades segons la gravetat en: molt freqüent ($\geq 1/10$); freqüent ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poc freqüent ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molt rara ($1/10.000$ a $< 1/1.000$).

CONCLUSIONS

El mes de setembre del 2010, Pfizer i Almirall van treure al mercat CONBRIZA®, l'última novetat en el tractament de l'osteoporosi. La presentació és en forma de comprimits recoberts en forma de càpsula, de color blanc o blanquinós, gravats en una de les cares amb "WY20".

Taula 1. Reaccions adverses

Trastorns del sistema immunitari	Freqüent	Hipersensibilitat
Trastorns del sistema nerviós	Freqüent	Somnolència
Trastorns oculars	Rara	Trombosi vena retinal*
Trastorns vasculars	Molt freqüent Poc freqüent	Fogots Trombosi venosa profunda* Tromboflebitis superficial*
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics	Poc freqüent	Embolisme pulmonar
Trastorns gastrointestinal	Freqüent	Sequedat de boca
Trastorns de la pell i teixit subcutani	Freqüent	Urticària
Trastorns musculoesquelètics, del teixit conjuntiu i ossi	Molt freqüent	Espasmes musculars (inclou rampes a les cames)
Trastorns generals i alteracions en el punt d'administració	Freqüent	Edema perifèric
Exploracions complementàries	Freqüent	Elevació triglicèrids en sang Elevació alanina aminotransferasa Elevació aspartat aminotransferasa

* En l'assaig de tractament d'osteoporosi en 7.492 subjectes avaluables (mitjana d'edat 66 anys), les dones tractades amb bazedoxifèn mostraren un risc incrementat de tromboembolisme venós (trombosi venosa profunda, embolisme pulmonar i trombosi de vena retinal). La taxa per 1.000 dones-any al llarg del període d'estudi de 3 anys va ser de 3,23 en el grup del bazedoxifèn 20mg i 1,72 en el grup placebo. El risc relatiu fou de 1,9 al llarg del període d'estudi de 3 anys. El risc relatiu va disminuir els 3 anys de l'estudi (any 1 = 3,0 / any 2 = 2,5 / any 3 = 0,3). també es podrien produir accidents tromboembòlics venosos d'altres tipus. (Monografia de CONBRIZA® (Bazedoxifeno). Revisada por Sánchez Borrego, R. 2010).

BIBLIOGRAFIA

- Monografia de CONBRIZA® (Bazedoxifeno). Revisada por Sánchez Borrego, R. 2010.
- Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica - Notes tècniques, juny 1999:1-6.
Disponible a www.gencat.cat/ Data de consulta 8.10.2010.
- Ibáñez, R; Técnicas de medida de densidad de masa ósea. Sección de Reumatología. Hospital de Navarra. Pamplona. Anales del Sistema Sanitario de Navarra., Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. 2003; 26 Supl. 3: 19 - 29.
Disponible a www.cfnavarra.es/ Data consulta 8.10.2010.
- Sistema óseo: Estructura y Función. Instituto Químico Biológico IQB Medenciclopedia. Curso de Fisiología.
Disponible a www.iqb.es/ Data consulta 29.9.2010.
- Prevención de la Osteoporosis. Economía de la salud. 2002: 24-25.
Disponible a www.economiadelasalud.com/ Data consulta 17.9.2010.
- Incidencia De La Osteoporosis. International Osteoporosis Foundation (IOF). Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO).
Disponible a www.fhoemo.com/ Data consulta 17.9.2010.
- Nogués Solán, X. Unitat de Recerca en Fisiopatologia Òssia i Articular (URFOA). Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Departament de Medicina. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Epidemiología de la osteoporosis. Capítulo III, 43 – 52.
Disponible a www.fesemi.org/ Data consulta 17.9.2010.
- Update on bazedoxifene: A novel selective estrogen receptor modulator. Clinical Interventions in Aging 2007 : 2 (3) 299 – 303. Data consulta 17.9.2010
Disponible a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685267/pdf/cia-2-299.pdf>
- BOTPlus Consejo General de Colegios Farmacéuticos: CONBRIZA®. Actualitzat 20.10.2010.
- Laboratorio Almirall - CONBRIZA® (bazedoxifeno) aprobado por la AEMPS para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Nota de prensa.
Disponible a www.almirall.com Data consulta 17.9.2010.
- AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fitxa tècnica CONBRIZA®. Actualitzada 17.5.2010
Disponible a www.aemps.es/ Data consulta 17.9.2010.





Comerç exterior

Bases de dades

Solucions d'Internet

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'ESTIMULACIÓ OVÀRICA

C. IBÁÑEZ¹, A. COMA¹, C. ALERANY², C. ZARA¹

¹Farmacèutica, Direcció de Farmàcia, regió sanitària Barcelona, ²Farmacèutica, Servei de farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron

■ L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix la infertilitat com una malaltia del sistema reproductiu en la qual hi ha incapacitat d'aconseguir un embaràs clínic després de 12 mesos o més de relacions sexuals sense protecció.⁽¹⁾

Les causes d'infertilitat d'una parella poden provenir tant de l'esfera física com de l'emocional: disminució de la producció o de la qualitat d'òvuls o espermatozoides, desequilibri o deficiència hormonal, obesitat, exercici excessiu, trastorns alimentaris, hàbits tòxics (alcohol, tabac, drogues), edat avançada, entre molts altres.⁽²⁾ Segons el membre de la parella afectat i les causes de la infertilitat hi ha diferents tractaments per combatre-la. Les dades del registre català FIVCAT.NET (Fecundació in vitro) indiquen que el 2007 es van iniciar 9.905 cicles de reproducció assistida, amb un creixement interanual del 14,0%.⁽³⁾

Aquest article està centrat en la infertilitat femenina i el tractaments farmacològics per a l'estimulació ovàrica.

EIX HORMONAL HIPOTALAMOHIPOFÍTIC

Des d'un punt de vista clínic, l'hipotàlem i la hipòfisi constitueixen una unitat funcional i formen un eix hormonal complex. L'hipotàlem és el centre de la regulació neuroendocrina que actua com a centre integrador que coordina els missatges de l'entorn i els ritmes i els patrons de desenvolupament endogen per produir respostes autònomes ràpides de forma integrada i endocrines més tardanes.

Cada una de les diferents hormones hipotalàmiques o alliberadores (*release hormones*) que secreta l'hipotàlem actua sobre la hipòfisi i allibera a la circulació perifèrica una hormona determinada que exerceix acció sobre teixits no hormonals o sobre una altra glàndula; el resultat pot ser una nova acció biològica, l'alliberament d'una nova hormona o d'ambdues (figura 1). Així, la unitat hipotalamohipofítica regula per l'adenohipòfisi o hipòfisi anterior l'estat metabòlic, la funció reproductiva, el creixe-

L'hipotàlem i la hipòfisi constitueixen una unitat funcional i formen un eix hormonal complex, regulant moltes funcions biològiques, entre elles les reproductives

ment i la resposta hormonal a l'estrès, i per mitjà de la neurohipòfisi o hipòfisi posterior, el balanç hídric i alguns components de la funció reproductiva.

Les hormones hipotalàmiques les regula la hormona o l'acció biològica perifèrica mitjançant un mecanisme de retroalimentació negativa (*feed-back*) que inhibeix l'alliberació hipofisària de l'hormona que desencadena el procés.

L'eix hipotalamohipofíticogonadal està constituït per l'hormona alliberadora de gonadotropines o gonadoliberina (GnRH) a l'hipotàlem i per l'hormona fol·liculoestimulant (FSH) i l'hormona luteïnizant (LH) produïdes a la mateixa cèl·lula de

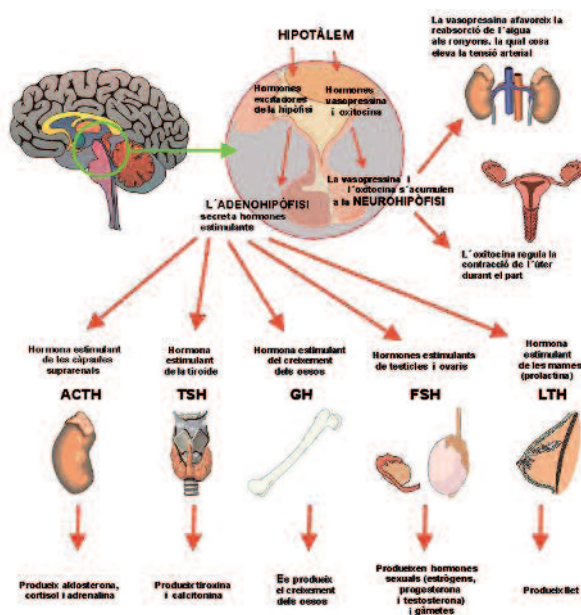


Figura 1. Eix hipotalamohipofític



l'adenohipòfisi. Aquestes hormones actuen sobre les gònades i activen un gran nombre de processos i la secreció d'hormones esteroïdals. En l'home, l'LH estimula les cèl·lules de Leydig dels testicles per produir testosterona i participa en la maduració dels espermatozoides, i l'FSH estimula l'espermatogènesi en les cèl·lules de Sertoli. En la dona, l'LH associada a l'FSH estimula la secreció d'estrògens pel fol·licle en creixement a l'ovari, l'ovulació i la formació del cos luti i progesterona, i l'FSH estimula el creixement i la maduració dels fol·licles de De Graaf a l'ovari. La regulació d'aquest eix concret és complexa i el fet que home i dona tinguin una regulació diferent incrementa encara més la complexitat.

Independentment del sexe, la secreció de GnRH és pulsativa i per tant també ho és la secreció d'LH i FSH. En l'home, els polsos d'LH i FSH són altament variables i poc intensos i retroalimenten l'eix de forma negativa; la testosterona també inhibeix l'alliberació d'LH i FSH.

En la dona, la secreció d'LH i FSH és de gran importància; després de l'adolescència, els polsos d'LH provoquen un increment de la secreció d'estradiol del fol·licle ovàric. Les dues gonadotropines tenen un perfil cíclic mensual amb concentracions d'FSH més elevades al començament de la fase fol·licular i un pic marcat durant l'etapa ovulatòria. L'FSH intervé en el procés de reclutament, creixement fol·licular i desenvolupament del fol·licle dominant. Abans d'aquest punt, l'estradiol i la progesterona retroalimenten de forma negativa la secreció d'LH, però a meitat del cicle es transformen en estimulants i indueixen una descàrrega elevada d'LH (superior a la d'FSH) que a l'hora provoca l'ovulació, luteïnitza les cèl·lules del fol·licle, el transforma en cos luti i aquest incrementa la producció de progesterona. El control de la funció ovàrica l'exerceixen les gonadotropines FSH i LH, i l'hormona gonadocoriònica humana (HCG) que es produeix en l'ou fecundat i és responsable del manteniment de la funció del cos luti

En la dona, la secreció de gonadotropines és de gran importància, amb un perfil cíclic mensual

gravídica, el qual secreta estrògens i progestàgens i redueix l'activació limfocítica (figura 2).

EXPLORACIÓ DE LA FUNCIO OVÀRICA

La funció ovàrica pot ser estudiada mitjançant exploracions indirectes (citologia vaginal, anàlisi del moc cervical, temperatura basal, biòpsia endometrial o histerosalpingografia) o mitjançant determinacions hormonals directes en plasma de:⁽⁴⁾

- **estradiol:** Cal fer determinacions periòdiques per observar els canvis ja que les concentracions oscil·len notablement al llarg del cicle menstrual. L'estradiol augmenta gradualment en la primera fase del cicle fins a concentracions màximes en les hores prèvies a l'ovulació. Després disminueix i creix en menor mesura en la fase fol·licular mentre dura el funcionalisme del cos luti. Al final de la vida d'aquest, les concentracions disminueixen fins a mínims i apareix la menstruació.
- **progesterona:** les concentracions són baixes al llarg de tota la fase fol·licular i creixen fins a un pic just després de l'ovulació i durant el funcionalisme

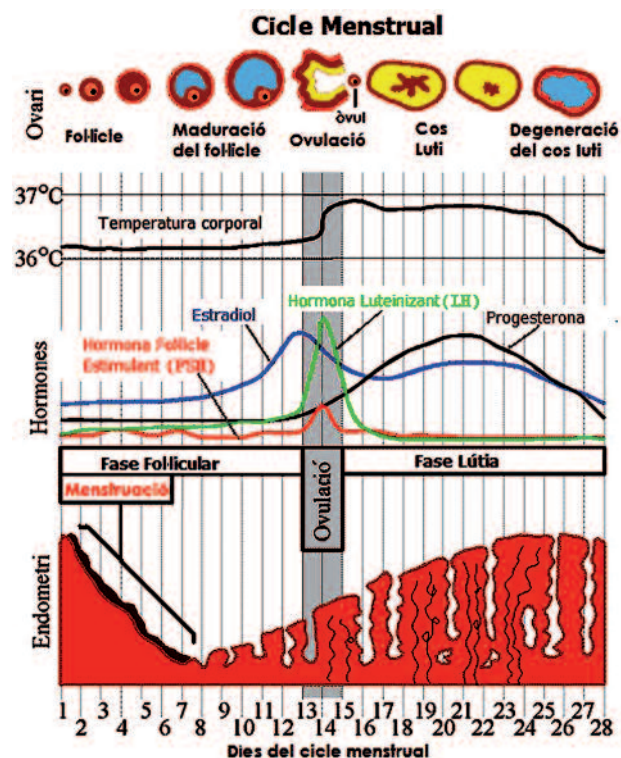


Figura 2. Cicle ovàric

del cos luti. Uns 12-14 dies després disminueix fins a fer-se pràcticament indetectable, i apareix la menstruació.

- **17- α -hidroxiprogesterona:** és un indicador del moment de l'ovulació ja que en la fase precoç del cicle les concentracions són baixes i augmenten en la fase fol·licular tardana en forma d'un pic sincrònic amb el de l'LH i una mica retardat amb relació al de l'estradiol. Després d'una petita caiguda, les concentracions es mantenen durant la fase luteínica com a l'inici del cicle.
- **testosterona:** en determinades situacions d'hiperandrogenisme és convenient fer la determinació de testosterona plasmàtica. En condicions normals les concentracions no haurien de superar els 3 ng/ml en la dona.
- **prolactina:** és important determinar-la ja que l'increment de les concentracions és responsable de gran nombre d'alteracions de l'eix hipotalamohipofític. No hi ha grans variacions de prolactina durant el cicle menstrual i augmenten de forma notable durant la gestació i la lactància. Cal tenir en compte també tractaments farmacològics concomitants que poden modificar les concentracions de prolactina.
- **LH i FSH:** durant la primera fase del cicle, les concentracions normals de la dona són de 4-8 U/l d'LH i 3-5 U/l d'FSH. En la fase fol·licular tardana l'FSH disminueix sense que variï l'LH i en l'etapa peri-ovulatòria es produeix un pic d'ambdues gonadotropines per després disminuir ràpidament. En algunes situacions patològiques, com en la síndrome d'ovari poliquístic, el patró de secreció d'esteroides sexuals està modificat i poden haver-hi concentracions normals baixes d'FSH i elevades d'LH.
- **pregnandiol:** reflecteix el funcionament del cos luti i si hi ha hagut ovulació o no. Les concentracions en la fase fol·licular són del voltant de 0,5 mg/dia, però un cop produïda l'ovulació incrementa a raó de 5 mg/dia o més, es manté durant tot el temps de vida del cos luti i cau una mica abans de la menstruació. L'increment durant l'embaràs és també considerable.

Quan les dades obtingudes amb les determinacions basals no són concloents es pot recórrer a les proves funcionals. S'utilitzen proves que exploren la

La funció ovàrica pot ser estudiada mitjançant exploracions indirectes, determinacions hormonals directes en plasma o proves funcionals

funció secretora de la hipòfisi (prova del clomifè o prova de la LHRH); una resposta normal en pacients que presenten concentracions de gonadotropines normals o baixes i estrògens baixos indicarà l'existència de lesió hipotalàmica. Les proves ovàriques i endomètriques analitzen directament la capacitat secretora de les gònades.

ALTERACIONS DE LA FUNCIO OVÀRICA

Hipofunció ovàrica primària

Inclou disgenèsies gonadals i cromosomopaties del tipus síndrome de Turner. Les concentracions d'estrògens són baixes i la de gonadotropines molt elevades. Sembla que la sensibilitat dels receptors fol·liculars està disminuïda; a vegades, l'administració de grans quantitats de gonadotropines exògenes podria induir la maduració fol·licular i l'ovulació.

Hipofunció ovàrica secundària i terciària

Es produeix amenorrea hipogonadotròpica per problemes en la síntesi o la secreció de GnRH, a més d'una sèrie de síndromes congènites com la de Prader-Willi o la de Maestre de San Juan-Kallman, la gran majoria sovint són trastorns funcionals adquirits del tipus psicològics i nutricionals (l'anorèxia nerviosa és una causa freqüent d'amenorrea). També l'excés d'activitat física (ballarines, esportistes d'elit) i l'estrès poden provocar amenorrea.

Les pacients amb hipogonadisme hipogonadotrófic dividides en grups d'acord amb la classificació de l'OMS de 1976, en funció de dades clíniques i de laboratori:⁽⁴⁾

- **grup I (insuficiència hipotalamohipofítica)** (fallada de l'eix hipotalamohipofític. Dones amenorreiques amb producció molt disminuïda d'estrògens).
- **grup II (disfunció de l'eix):** alteració hipotalamohipofítica. Dones amb diferents alteracions del cicle, insuficiència luteínica, cicles anovulatoris i



amenorrea amb baixa producció endògena d'estrògens i concentracions d'FSH normals o baixes i síndrome d'ovari poliquístic.

- **grup III (insuficiència ovàrica):** dones amenorèiques amb lesions evidents de l'àrea hipotalamhipofítica i concentracions normals o baixes d'estrògens endògens.
- **grup IV:** dones amb hiperpolactinèmia i lesions evidents en l'àrea hipotalamhipofítica
- **grup V:** dones amb hiperpolactinèmia sense lesions evidents en l'àrea hipotalamhipofítica

Hipofunció ovàrica quarternària (el problema està en les gònades)

Hiperfunció ovàrica

Quan es produeix abans dels nou anys determina una situació de pubertat precoç; si la hiperfunció és passada la pubertat pot donar lloc a hiperplàsties endometrials amb hemorràgies menstruals abundants i freqüents, increment del volum mamari i manifestacions d'hiperestrogenisme.

TRACTAMENTS D'HIPERESTIMULACIÓ OVÀRICA

En les dones en que les concentracions disminuïdes de gonadotropines són responsables de l'anovulació o l'oligoovulació i després de descartar problemes ovàrics, edomètrics o perifèrics obstructius, el tractament farmacològic amb gonadotropines exògenes pot restablir la dinàmica del cicle menstrual normal.

Aquests tractaments d'hiperestimulació ovàrica (HOC) controlada proporcionaran un nombre suficient d'òcits madurs capaços de ser fecundats *in vivo* o en el laboratori mitjançant tècniques de reproducció assistida.

El tractament farmacològic amb gonadotropines pot restablir el funcionament del cicle menstrual en determinats casos.
El principal risc és la síndrome d'hiperestimulació ovàrica

Abans de començar un tractament d'HOC cal fer un test d'embaràs. Les fases genèriques es poden resumir de la manera següent:⁽⁵⁾

- Supressió hipofisària (anàlegs GnRH)
- Estimulació ovàrica (gonadotropines)
- Maduració final dels òcits (HCG)
- Fase final de suport luti (progesterona o HCG)

El gran nombre de possibles combinacions de fàrmacs en pautes ultracurtes, curtes o llargues, en tractaments d'oligoovulació o en diferents tècniques de reproducció assistida, fa que el nombre de protocols existents sigui elevat.⁽⁶⁾

El principal risc intrínsec del tractament d'HOC és un excés d'estimulació que es coneix com a síndrome d'hiperestimulació ovàrica (SHO), més freqüent en dones amb síndrome d'ovaris poliquístics, i que es confirma mitjançant ecografia. L'aparició és poc freqüent, però quan apareix pot ser molt greu. Cal sospitar una SHO en les dones que experimentin dolor abdominal, sensació de tensió abdominal, augment del perímetre abdominal, aparició de quists ovàrics, nàusees i vòmits, dispnea, diarrea, oligúria. Les pacients amb síndrome d'ovaris poliquístics presenten un més gran risc d'SHO. Els quadres lleus solen remetre sense tractament, però a vegades es produeix un augment de la gravetat amb acumulació de líquids en la cavitat peritoneal i pleural, rarament esdeveniments tromboembòlics; llavors es recomana interrompre el tractament, hospitalitzar la pacient i aplicar tractament simptomàtic. La incidència d'SHO varia en funció dels protocols utilitzats i cal estudiar quins factors poden desencadenar o prevenir-ne l'aparició.⁽⁷⁻⁹⁾ Altres riscos del tractament d'HOC és un increment del nombre d'embarassos ectòpics, avortaments o gestacions múltiples.⁽¹⁰⁾

ANÀLEGS DE GnRH

D'origen sintètic, els anàlegs de GnRH administrats en dosi única estimulen la secreció de gonadotropines hipofisàries (LH i FSH) i l'estimulació de la secreció d'esteroides ovàrics. Amb l'administració continuada, aquesta resposta a l'estimulació disminueix gradualment, es produeix una dessensibilització química de la hipòfisi i s'inhibeix l'eix hipofitico gonadal i per tant, l'ovulació; aquest bloqueig és reversible.⁽¹¹⁾

Els agonistes GnRH es poden administrar en protocols curts (i ultracurts), aprofitant l'efecte estimulant inicial sobre FSH i LH endògenes. No obstant això, s'ha demostrat que l'administració en protocols llargs (amb l'objectiu d'aconseguir la desensibilització) augmenta la probabilitat d'embaràs clínic per cicles de tractament amb relació als protocols curts.⁽¹²⁾ Els agonistes GnRH s'administren de forma continuada durant 10-15 dies (començant el dia 2 del cicle o bé el dia 21) i posteriorment s'afegeix al tractament la gonadotropina exògena durant 8-12 dies. Un dia abans de l'administració d'HCG per a la maduració fol·licular final, se suspèn el tractament amb agonistes GnRH i gonadotropines.

L'administració dels agonistes GnRH pot ser en pauta diària o en forma depot. Una metanàlisi del 2005 indica que les dues pautes provoquen un índex d'embarassos clínics similar si bé l'administració depot s'associa a un més gran requeriment de gonadotropines i possiblement a un impacte econòmic major.⁽¹³⁾

La taula 1 presenta els fàrmacs i els medicaments disponibles actualment: triptorelina, leuprolida, buserelina, goserelina i nafarelina, ordenats de menor potència a major potència.⁽⁵⁾ La potència s'ha relacionat de forma *in vitro* amb la potència per inhibir la síntesi ovàrica d'esteroides, si bé l'efectivitat és similar entre tots. També cal tenir en compte que l'administració intranasal (nafarelina) és més irregular que la subcutània. És necessari mantenir constants el moment o moments del dia en què s'administren durant tot el tractament.

Un dels principals inconvenients és que la supressió hipofítica requereix l'administració de dosis superiors de gonadotropines (i més risc d'hiperestimulació ovàrica). També que malgrat que l'efecte de la supressió és reversible, aquest pot trigar almenys sis setmanes a ser completat.⁽¹²⁾ Habitualment es prescriu progesterona i/o HCG al final del cicle d'estimulació per contrarestar aquest dèficit.⁽¹⁴⁾

La inhibició de la producció d'estrògens pot donar lloc a hemorràgia vaginal de durada i intensitat variables durant les primeres setmanes de tractament que acostuma a autolimitar-se. També podria donar lloc a símptomes de menopausa (rubor, sequedat vaginal, irritabilitat, etc.), si bé l'administració concomitant de gonadotropines neutralitza aquesta efecte. En alguns

casos s'ha comunicat sequedat ocular que podria donar irritació en cas d'utilitzar lents de contacte.⁽¹⁵⁾

S'ha descrit una reducció de la densitat mineral òssia progressiva amb la utilització d'agonistes GnRH, generalment recuperable uns mesos després de finalitzar el tractament.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

BUSERELINA⁽¹⁵⁾

Dosificació i administració

La dosi diària és de 0,6 mg, independentment del pes corporal, repartida en dues administracions al dia (0,3 mg/12 h) per via subcutània. Es presenta en una solució d'1 mg/ml en un vial multidosi.

Seguretat i precaucions

S'ha descrit dolor o reaccions locals en el punt d'injecció en un 3% de les pacients. En pacients hipertensos i/o diabètics es poden produir alteracions del control de la tensió arterial i glucèmies. En els pacients amb història de depressió o depressió en curs, pot existir risc de recurrència o empitjorament. També es poden produir vertígens, somnolència i alteracions de la visió i cal avisar les pacients del risc de conduir o d'utilitzar maquinària durant el tractament.

GOSERELINA⁽¹⁶⁾

Dosificació i administració

S'administra via subcutània a la paret anterior de l'abdomen cada quatre setmanes (28 dies). Es presenta en forma de xeringa precarregada (no necessita purga) i una pestanya de seguretat que cal retirar.

Seguretat i precaucions

Pot produir reaccions en el punt d'injecció, canvis d'humor i de l'estat d'ànim i alteracions de la libido, parestèsies i cefalees. El tractament amb goserelina pot donar resultat antidopatge positiu.

LEUPRORELINA⁽¹⁷⁾

Dosificació i administració

El tractament comença a una dosi diària màxima d'1 mg que quan s'introdueixen les gonadotropines es pot reduir a 0,5 mg. Cal rotar el punt d'injecció.

Seguretat i precaucions

Pot produir reaccions en el punt d'injecció. El tractament amb leuprorelina pot donar un resultat antidopatge positiu.



Taula 1. Tractaments farmacològics utilitzats en la hiperestimulació ovàrica

DCI		MEDICAMENT	VIA D'ADMINISTRACIÓ	DOSIFICACIÓ	CONSERVACIÓ
Agonistes GnRH					
Buserelina		Suprefact injectable® 1mg/ml sol. injectable	Subcutània	0,6 mg/dia (0,3 mg/12h)	Temp. ambient
Goserelina		Zoladex® 3,6 mg implant xeringa precarregada	Subcutània	3,6mg/28 dies	Temp. ambient
Leuprorelina		Procrin® 1 mg/0,2 ml sol. injectable	Subcutània	Màxim 1mg/dia (fase supressió) Es pot reduir a 0,5mg/dia (fase madurativa amb gonadotropines)	Temp. ambient
Nafarelina		Synarel® 200 mcg sol. polvorització nasal	Nasal	800 mcg/dia (400 mcg/12h)	Temp. ambient
Triptorelina		Decapeptyl ® mensual 3,75mg pols i dissolvent per a sol. injectable	Intramuscular profunda	3,75mg (segon dia del cicle)	Temp. ambient
Antagonistes GnRH					
Cetrorelix		Cetrotide® 0,25 mg pols i dissolvent per a sol. injectable Cetrotide® 3 mg pols i dissolvent per a sol. Injectable	Subcutània	0,25mg/dia 3mg/cicle	Temp. ambient
Ganirelix		Orgalutran® 0,25 mg/0,5 ml sol. injectable	Subcutània	0,25mg/dia	Temp. ambient
Gonadotropines					
FSH r	Folitropina alfa	Gonal-F® de 75 a 1050 UI – vial + xeringa precarregada – pluma precarregada	Subcutània	Diària, dosi inici 75UI-225UI i ajustar segons resposta	Ambient (ampolla) Nevera (2-8°C) la ploma
	Folitropina beta	Puregon® de 100 a 900 UI – ampolla lioesfera + ampolla dissolvent – cartutx	Subcutània o intramuscular		Ambient (ampolla) Nevera (2-8°C) el cartutx
FSH u	Alta pureza	Bravelle® 75 UI pols i dissolvent per a sol. injectable	Subcutània		Temp. ambient
		Fostipur® 75UI o 150UI pols i dissolvent per a sol.injectable	Subcutània o intramuscular		Temp. ambient
HMG (FSH+LH) r		Pergoveris® 150 UI/75 UI pols i dissolvent per a sol. injectable	Subcutània	Diària, dosi inici 150 UI i ajustar segons resposta	Temp. ambient
HMG (FSH+LH) u	Ultra-pura purificada	Menopur® 75 UI pols i dissolvent per a sol. injectable	Subcutània o intramuscular	Diària, dosi inici 75UI-225UI i ajustar segons resposta	Temp. ambient
		HMG Lepori®	Subcutània		Temp. ambient
LH r (lutopina alfa)		Luveris® 75 UI pols i dissolvent per a sol. injectable	Subcutània	Diària, dosi inici 75UI i ajustar segons resposta	Temp. ambient
HCG r		Ovitrelle® 250mcg/0,5ml sol. injectable en xeringa	Subcutània	250mcg (després de suspendre FSH o HMG)	Temp. ambient

NAFARELINA⁽¹⁸⁾***Dosificació i administració***

La dosi habitual és de 800 mcg al dia (400 mcg/12h) administrat en una polvorització de 200 mcg a cada fossa nasal, al matí i al vespre. Cal purgar la bomba abans d'utilitzar el medicament per primer cop i seguir les instruccions d'administració per aconseguir l'eficàcia màxima. Si la pacient esternuda durant l'administració o immediatament després, es recomana repetir l'administració. L'envàs conté una quantitat suficient per a 15 dies de tractament si la dosi és 800 mcg/dia (o 30 dies si la dosi és 400 mcg/dia). Cal informar la pacient que superats aquests períodes les quantitats de fàrmac alliberades poden ser insuficients.

Seguretat i precaucions

A més de reaccions locals, s'ha descrit l'aparició de forma freqüent de cefalea, miàlgia, rinitis i acne, seborrea. Per altra banda, la rinitis no modifica significativament l'absorció nasal de nafarelina, però sí la utilització de descongestionants nasals abans de la nafarelina; si és necessari utilitzar-los, els descongestionants s'han d'administrar almenys 30 minuts després de la nafarelina.

TRIPTORELINA⁽¹⁹⁾***Dosificació i administració***

S'administra el segon dia del cicle, en forma d'injecció intramuscular profunda (3,75 mg). Cal reconstituir prèviament el vial i l'administració l'ha de fer un professional sanitari.

ANTAGONISTES DE GnRH

Els antagonistes de GnRH bloquegen directament i de forma dosiddependent els receptors de membrana de la GnRH sobre la hipòfisi i competeixen amb la GnRH endògena. L'efecte resultant és la inhibició immediata de la secreció d'FSH i LH endògenes sense l'efecte estimulant inicial produït pels anàlegs sintètics de GnRH.⁽²⁰⁾

La taula 1 presenta els fàrmacs i medicaments disponibles en aquest grup: cetorelix i ganirelix.

En els protocols més acceptats el tractament s'inicia amb gonadotropines exògenes i passats 5-7

dies es comença a administrar de forma concomitant l'antagonista GnRH (aproximadament al mateix temps, però no en el mateix punt anatòmic per evitar la neutralització). L'antagonista es pot administrar en dosis múltiples (cetorelix i ganirelix) o en dosi única depot (cetorelix) fins al dia de la inducció de l'ovulació. Així s'aconsegueix retardar el pic d' LH i evitar l'ovulació prematura. La durada de l'acció és dosiddependent i reversible després d'acabar el tractament. En la pauta d'alliberament prolongat de l'antagonista GnRH acostuma a necessitar una o dues dosis addicionals de l'antagonista per mantenir l'efecte.⁽²¹⁾

Estudis comparatius entre antagonistes GnRH i agonistes GnRH mostren que la durada d'un cicle de tractament és inferior amb els antagonistes GnRH (tant per al temps necessari per aconseguir la supressió hipofítica, com per a la durada de l'estimulació ovàrica) i que l'índex d'embarassos clínics és significativament inferior en els protocols que contenen antagonistes GnRH.^(20, 22) A més, el risc d'SHO és també inferior a l'observat amb la utilització d'agonistes GnRH, fet que pot ser beneficiós en les dones amb síndrome d'ovaris poliquístics en què el risc d'SHO està incrementat.^(20, 23)

Els antagonistes disponibles actualment han solucionat pràcticament els problemes d'hipersensibilitat (reaccions pseudoal·lèrgiques i anafilàctiques incloses) observats en les primeres generacions d'antagonistes a causa de l'alliberament d'histamina. No obstant això, es poden produir reaccions locals (eritema, pruija) lleus i reversibles; no se'n recomana l'administració a pacients amb historial greu d'al·lèrgia.^(21, 24)

CETRORELIX⁽²⁵⁾***Dosificació i administració***

La dosi habitual és de 0,25 mg/dia a intervals de 24 hores, sigui al matí o al vespre. També es pot administrar una dosi única de 3 mg (formes depot) i en cas que el creixement fol·licular no sigui suficient es pot administrar una dosi diària de 0,25 mg fins al dia de l'ovulació. S'administra via subcutània en la regió inferior abdominal, prèvia reconstitució del vial amb el dissolvent que l'acompanya.



Seguretat i precaucions

La primera administració cal fer-la amb supervisió mèdica vigilant si durant els 30 minuts posteriors apareix una reacció al·lèrgica a la injecció. Les següents preparacions poden autoadministrar-se, però cal informar la pacient dels signes i els símptomes d'una possible reacció d'hipersensibilitat. Les reaccions locals es poden minorar amb una administració lenta que afavoreixi l'absorció gradual del fàrmac.

GANIRELIX⁽²⁶⁾**Dosificació i administració**

La dosi és de 0,25 mg/dia a intervals regulars de 24 h, administrats via subcutània, preferiblement a la cuixa i rotant el punt d'injecció per evitar la lipoatròfia.

GONADOTROPINES

Com ja hem comentat, els protocols d'estimulació inclouen l'administració de gonadotropines després de la supressió hipofítica amb agonistes GnRH o previs a l'administració d'antagonistes GnRH. L'objectiu és afavorir el creixement d'un nombre suficient de fol·licles i la síntesi ovàrica d'esteroides. El nivell d'FSH és determinant per a l'inici i el desenvolupament fol·licular i, per tant, del temps i del nombre de fol·licles que arriben a madurar.

Els primers medicaments comercialitzats van ser a base de gonadotropina menopàusica humana o menopropina (HMG) obtinguda del filtrat d'orina de dones menopàusiques que conté FSH i LH a parts iguals, juntament amb altres proteïnes o contaminants de l'orina que podrien relacionar-se amb efectes adversos.⁽²⁷⁾ Actualment, l'HMG urinària se sotmet a processos de purificació i ultrapurificació (HMG Lepori[®] i Menopur[®]) i també hi ha disponible la forma recombinant de l'HMG obtinguda per enginyeria genètica (Pergoveris[®]) amb un nivell superior de puresa.⁽²⁸⁾

Una altra estratègia que es va desenvolupar va ser la purificació de l'HMG urinària per obtenir extractes d'FSH lliures d'LH (Bravelle[®], Fostipur[®]); posteriorment es va produir per separat l'FSH recombinant (Gonal-F[®] i Puregon[®]) i l'LH recombinant (Luveris[®]). Els resultats dels estudis que comparen l'eficàcia i la seguretat de l'FSH recombinant i la urinària no són concloents i a vegades fins i tot són contradictoris quant a la superioritat d'una o una altra preparació, motiu per qual calen més estudis.⁽²⁹⁻³³⁾

Per altra banda, les metanàlisis que comparen l'eficàcia de l'HMG i l'FSH mostren una tendència a la superioritat de l'HMG amb una major taxa d'embarassos clínics.⁽³⁴⁻³⁶⁾

Els protocols genèrics amb gonadotropines inicien el tractament amb una dosi diària HMG o FSH, que cal ajustar en funció del grau de resposta ovàrica (creixement dels fol·licles visualitzat mitjançant ecografia i secreció estrogènica mesurada en sang i en orina). La variabilitat interindividual és important, algunes pacients poden tenir una resposta escassa i en altres ser exagerada. Les dosis emprades habitualment en dones anovuladores sol ser inferior a l'utilitzada en programes de reproducció assistida. Un cop aconseguit el nombre i la mida dels fol·licles i els nivells d'estradiol adequats, se suspèn l'administració d'FSH o HMG i 24-48 h i després s'administra una dosi d'HCG que actua com un pic subrogat d'LH: indueix la maduració final dels oòcits, la meiosi oocitària i el trencament fol·licular (ovulació), la formació del cos luti i la producció de progesterona i estradiol. Actualment, al mercat només hi ha disponible l'HCG d'origen recombinant; en assajos clínics, l'administració d'una dosi única de 250 micrograms d'Ovitrelle[®] va ser tan eficaç com 5.000 UI o 1.000 UI d'HCG urinària.⁽³⁷⁾ En casos d'anovulació i oligoovulació, cal recomanar el coït el mateix dia de l'administració d'HCG i l'endemà. En cas de tècniques de reproducció assistida la recuperació d'oòcits es fa 34-35 hores després.

Si amb gonadotropines s'obté una resposta excessiva, cal interrompre el tractament i no administrar HCG; el següent cicle s'ha de reprendre també amb una dosi inferior a la del cicle previ.

Les reaccions adverses més freqüents al tractament amb gonadotropines són cefalea, quists ovàrics i reaccions en el punt d'injecció (dolor, eritema, hematoma, inflamació o irritació local). L'SHO és un risc intrínsec del tractament com ja s'ha comentat.⁽⁷⁻⁹⁾

La fase final de suport luti comprèn l'administració de progesterona intravaginal o HCG (estimula la producció de progesterona) per afavorir la implantació de l'embrió ja que la progesterona és l'hormona que secreta el cos luti.⁽¹⁴⁾

És important destacar que l'experiència clínica amb gonadotropines es basa en l'administració de fins a tres cicles de tractament perquè és quan l'índex d'èxit és més alt i que posteriorment aquest va disminuint.

HMG URINÀRIA (Menopur® i HMG Lepori®)⁽³⁶⁾**Dosificació i administració**

L'HMG és una barreja d'FSH 75 UI i LH 75 UI. La dosi inicial acostuma a ser de 75 UI en casos d'anovulació i 150-225 UI en tècniques de reproducció assistida, i cal ajustar-la en funció de la resposta ovàrica cada set dies. S'administra per via subcutània o intramuscular a la mateixa hora cada dia, alternant els punts d'injecció. Cal reconstituir prèviament el vial amb el liofilitzat (es poden dissoldre fins a tres vials de liofilitzat en una ampolla de dissolvent). Només hi ha estudis amb Bravelle® (FSH urinària), que demostren que la coadministració en la mateixa xeringa no altera la bioactivitat de cap dels medicaments.

HMG RECOMBINANT (Pergoveris®)⁽³⁹⁾**Dosificació i administració**

L'HMG és una barreja d'FSH 150 UI i LH 75 UI, i la dosi inicial acostuma a ser l'equivalent de 150 UI d'FSH. S'utilitza en dones amb dèficit greu d'FSH i LH (LH<1,2 UI/l), amenorreiues i amb una secreció escassa d'estrògens, rao per la qual el tractament pot començar en qualsevol moment. S'administra per via subcutània a la mateixa hora cada dia, alternant els punts d'injecció. Cal reconstituir prèviament el vial amb el liofilitzat.

FSH URINÀRIA (Bravelle® i Fostipur®)^(40, 41)**Dosificació i administració**

La dosi inicial acostuma a ser de 75 UI en casos d'anovulació i de 150-225 UI en tècniques de reproducció assistida i cal ajustar-la cada set dies en funció de la resposta ovàrica. S'administra per via subcutània o intramuscular a la mateixa hora cada dia, alternant els punts d'injecció. Cal reconstituir prèviament el vial amb el liofilitzat:

- Cal carregar la xeringa amb el dissolvent i traspasar el líquid al vial per reconstituir (aproximadament dos minuts, cal agitar enèrgicament en el cas de Bravelle®).
- Si la dosi a administrar és més d'un vial, cal injectar novament la solució en un altre vial, reconstituir i carregar la xeringa; es poden dissoldre fins a sis vials de liofilitzat en una ampolla de dissolvent (Bravelle®).

- Després de reconstituir Bravelle® es pot mesclar amb HMG (Menopur®) abans d'administrar, sense alterar l'activitat de cap dels dos medicaments.
- Cal canviar l'agulla de càrrega i posar-ne una de prima per a l'administració.
- Rebutjar qualsevol porció de solució no utilitzada.

FSH RECOMBINANT (Gonal-F® i Puregon®)^(42, 43)**Dosificació i administració**

Les dosis inicials varien entre 75 UI en casos d'anovulació i 150-225 UI en tècniques de reproducció assistida i cal ajustar-les cada 7-14 dies en funció de la resposta ovàrica. S'administra per via subcutània (Gonal-F® i Puregon®) o intramuscular (Puregon®) a la mateixa hora cada dia, amb alternança dels punts d'injecció (per prevenir una possible reactivitat local a l'alcohol benzílic i per evitar la lipoatròfia). La primera administració s'ha de fer amb supervisió mèdica directa, les posteriors es poden autoadministrar si són subcutànies (si són intramusculars cal que sigui un professional qui les faci).

Gonal-F®: actualment hi ha disponibles dos tipus de presentacions

- a) *Vial amb liofilitzat i xeringa precarregada amb dissolvent*
 - Cal passar suaument el líquid de la xeringa al vial per reconstituir-lo sense agitar i carregar la solució en la xeringa.
 - Si la dosi a administrar és més d'un vial, cal injectar novament la solució en un altre vial, reconstituir i carregar la xeringa; es poden dissoldre fins a tres envasos de liofilitzat en 1 ml de dissolvent.
 - Si s'ha prescrit LH al tractament, es pot dissoldre primer la LH i utilitzar després per a reconstituir el vial de Gonal-F®.
 - Cal canviar l'agulla de càrrega i posar-ne una de més prima per administrar.
 - Cal rebutjar tota porció de solució no utilitzada.
- b) *Ploma precarregada multidosi*
 - La primera vegada cal purgar la ploma segons les instruccions i després carregar la dosi.



- Un cop administrada la dosi, retirar l'agulla, posar el caputxó a la xeringa i guardar-la per a la pròxima administració.
- Si la dosi carregada no és suficient es pot injectar la dosi parcial i la resta amb una ploma nova.

Puregon®: actualment hi ha disponibles dos tipus de presentacions

a) *Ampul·la de coll rompible amb esfera liofilitzada i ampul·la amb dissolvent*

- Trencar l'ampul·la del dissolvent i carregar el líquid amb la xeringa.
- Trencar l'ampul·la que conté l'esfera liofilitzada i introduir suaument la solució de la xeringa sense agitar fins a obtenir una solució transparent.
- És possible dissoldre fins a 3-4 liofèeres en 1 ml de dissolvent (1-2 liofèeres en 0,5 ml) per evitar l'administració de grans volums.
- Aspirar la solució en la xeringa buida i substituir l'agulla de càrrega per una de prima per administrar.
- Cal rebutjar qualsevol porció de solució no utilitzada.
- No barrejar amb altres medicaments.

b) *Cartutx*

- Conté un solució d'FSH i està dissenyat per ser utilitzat amb un injector tipus ploma anomenat Puregon Pen.
- Un cop punxat el cartutx, la caducitat màxima és de 28 dies.

LH RECOMBINANT (Luveris®)⁽⁴⁴⁾

Dosificació i administració

La dosi inicial és de 75UI/dia de LH conjuntament amb 75-150UI de FSH, i adaptar posteriorment segons la resposta observada. Com que les pacients amb dèficit greu d'LH (<1,2 UI/l) són amenorreïques i presenten una secreció escassa d'estrògens, el tractament pot començar en qualsevol moment. S'administra via subcutània a la mateixa hora cada dia, alternant els punts d'injecció. La primera administració s'ha de fer amb supervisió mèdica directa, les posteriors poden autoadministrar-se. Cal reconstituir el vial de liofilitzat amb el dissolvent amb l'ajuda de moviments suaus. Un cop reconstituït, Luveris® es pot utilitzar per reconstituir l'FSH i coadministrar-se en una mateixa injecció.

HCG RECOMBINANT (Ovitrelle®)⁽³⁷⁾

Dosificació i administració

La dosi és de 250 mcg 24-48h via subcutània després de suspendre l'administració d'FSH o HMG. Està disponible en xeringa precarregada d'un sol ús. En cas d'SHO, l'HCG podria exacerbar el quadre per això si es produeixen signes d'SHO es recomana no administrar l'HCG i advertir a la pacient que eviti totalment el coït o que utilitzi mètodes anticonceptius de barrera durant almenys quatre dies.

RESUM

En aquesta breu revisió hem vist la complexitat de la regulació fisiològica de l'eix hipotàlamohipofític així com de les pautes i protocols de tractament farmacològic de l'estimulació ovàrica. Cal que el farmacèutic tingui coneixement d'aquest camp de la terapèutica i l'actualitzi, també dels fàrmacs utilitzats i de les precaucions a seguir i de les particularitats d'administració de cada un per tal d'informar i educar a les pacients sobre l'ús segur de la medicació.

BIBLIOGRAFIA

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Mouzon J de, Ishihara O, Manssur R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S, for ICMART and WHO. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/es/index.html (consultat el 20 novembre 2010).
2. Infertilidad. MedlinePLus. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001191.htm> (consultat el 20 novembre 2010).
3. Servei d'Informació i Estudis: FIVCAT.NET. Sistema d'informació sobre reproducció humana assistida. Catalunya 2007. Barcelona, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, juny 2010. Disponible a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1934/index.html> (consultat el 20 novembre 2010).
4. Fernández-Tresguerres JA, Escobar-Jiménez J, Fernández-Soto ML, et al. Enfermedades de las gónadas. En: Farreras-Rozman. Medicina Interna, 14ª ed. Madrid 2000.
5. Oliva G, Estrada MD. Tractaments d'hiperestimulació ovàrica controlada en les tècniques de reproducció assistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol de 2002.
6. Geng L, Li W, Li X, Qin L, et al. Controlled ovarian hyperstimulation interventions in infertile women aged 40 years or older undergoing in vitro fertilization. Int J Gynaecol Obstet. 2009;106(3):193-7.
7. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. Fertil Steril. 2010; 94(2):389-400.
8. Nasti CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. J Assist Reprod Genet. 2010;27(2-3):121-8.

9. Delvigne A, Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Hum Reprod.* 2001; 16(12):2491-5.
10. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1856-64.
11. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, *et al.* The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 1992; 58(5):888-96.
12. Daya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD001299.
13. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (1):CD002808.
14. Daya S, Gunby JL. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3):CD004830.
15. Suprefact® injectable (Buserelina). Fitxa tècnica. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57011&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultat el 20 novembre de 2010).
16. Zoladex 3,6 mg® (Goserelina). Fitxa tècnica. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58603&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultat el 20 novembre de 2010).
17. Procrin 1 mg® (Leuporelina). Fitxa tècnica. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57083&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultat el 20 novembre de 2010).
18. Synarel® (Nafarelina). Fitxa tècnica. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=50079&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultat el 20 novembre de 2010).
19. Decapeptyl® mensual 3,75mg (Triptorelina). Fitxa tècnica. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58404&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultat el 20 novembre de 2010).
20. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19; 3:CD001750.
21. Sbracia M, Colabianchi J, Giallonardo A, Giannini P, *et al.* Cetorelix protocol versus gonadotropin-releasing hormone analog suppression long protocol for superovulation in intracytoplasmic sperm injection patients older than 40. *Fertil Steril.* 2009; 91(5):1842-7.
22. Hosseini MA, Aleyasin A, Saeedi H, Mahdavi A. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Jun; 36(3):605-10.
23. Reissmann T, Shcally AV, Bouchard P, Riethmüller H, Engel J. The LHRH antagonist cetorelix: a review. *Hum Reprod Update.* 2000; 6(4):318-21.
24. Cetrotide® (Cetorelix). Fitxa tècnica. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000233/WC500024863.pdf (consultat el 20 novembre de 2010).
25. Orgalutran® (ganirelix). Fitxa tècnica. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000274/WC500049543.pdf (consultat el 20 novembre de 2010).
26. Griesinger G, Felberbaum RE, Schultze-Mosgau A, Diedrich K. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive techniques. *Drugs.* 2004; 64(6):563-75.
27. Lunenfeld B, Menzi A, Volet B. Clinical effects of a human postmenopausal gonadotropin. *Rass Clin Ter.* 1960; 59:213-216.
28. Bassett R, Lispi M, Ceccarelli D, Grimaldi L, *et al.* Analytical identification of additional impurities in urinary-derived gonadotrophins. *Reprod Biomed Online.* 2009; 19(3):300-13.
29. Al-Inany HG, van Gelder P. Effect of urinary versus recombinant FSH on clinical outcomes after frozen-thawed embryo transfers: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2010; 21(2):151-8.
30. Aboulghar M, Saber W, Amin Y, Aboulghar M, *et al.* Prospective, randomized study comparing highly purified urinary follicle-stimulating hormone (FSH) and recombinant FSH for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010; 94(6):2332-4.
31. Baker VL, Fujimoto VY, Kettel LM, Adamson GD, *et al.* Clinical efficacy of highly purified urinary FSH versus recombinant FSH in volunteers undergoing controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a randomized, multicenter, investigator-blind trial. *Fertil Steril.* 2009; 91(4):1005-11.
32. Abate A, Nazzaro A, Salerno A, Marzano F, *et al.* Efficacy of recombinant versus human derived follicle stimulating hormone on the oocyte and embryo quality in IVF-ICSI cycles: Randomised, controlled, multi-centre trial. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(8):479-84.
33. Palagiano A, Nesti E, Pace L. FSH: urinary and recombinant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115(suppl.1):S30-3.
34. Rajmil L, Solà-Morales O. Ús de l'hormona fol·liculoestimulant recombinant (rFSH) comparada amb l'hormona gonadotropina coriònica humana (uhMG) en les tècniques de reproducció humana assistida. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.
35. Al-Inany HG, Abous-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25(6):372-8.
36. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, *et al.* Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008; 23(2):310-5.
37. Ovitrelle® (HCG recombinant). Fitxa tècnica. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000320/WC500051458.pdf (consultat el 20 novembre de 2010).
38. Menopur® (HMG urinària). Fitxa tècnica. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62583&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultat el 20 novembre de 2010).
39. Pergoveris® (HMG recombinant). Fitxa tècnica. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000714/WC500039983.pdf (consultat el 20 novembre de 2010).
40. Bravelle® (FSH urinària). Fitxa tècnica. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67122&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultat el 20 novembre de 2010).
41. Fostipur® (FSH urinària). Fitxa tècnica. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68441&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultat el 20 novembre de 2010).
42. Gonal-F® (folitropina alfa o FSH recombinant). Fitxa tècnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000071/WC500023748.pdf (consultat el 20 novembre de 2010).
43. Puregon® (folitropina beta o FSH recombinant). Fitxa tècnica. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000086/WC500045617.pdf (consultat el 20 novembre de 2010).
44. Luveris® (lutropina alfa o LH recombinant). Fitxa tècnica. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000292/WC500045914.pdf (consultat el 20 novembre de 2010).



No perdís l'oportunitat
de **recuperar la quota de formació**
que pagues a la seguretat social
pels teus treballadors.

Truca'ns.



Et fem els tràmits i els formem.
Inverteix en formació, inverteix en tu.



COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

Girona 64-66, 08009 Barcelona - Tel. 93 244 07 13 - Fax 93 244 07 40
e-mail: formacio@cofb.net

VALORACIÓ DE L'ADHERÈNCIA AL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL MITJANÇANT LA COMBINACIÓ DE DOS MÈTODES I RELACIÓ AMB LA CÀRREGA VIRAL

J.J. MACHI¹, M. ARRANZ¹, M.J. REVILLA¹, M. POUS¹, A. JIMÉNEZ¹, N. CARRASCO¹, E. DÍAZ-MUNIO¹, M. JAVALOYAS², T. CASASÍN¹

¹Servicio de Farmàcia, ²Servei de Medicina Interna. Hospital de Viladecans (Barcelona).

■ Aquí *adherència* és entesa com la capacitat del pacient d'implantar-se correctament en l'elecció, l'inici i el control del tractament antiretroviral (TAR) i comprometre's a mantenir una observança estricta de les pautes per aconseguir la supressió adequada de la replicació viral.⁽¹⁾

L'apreciació és que en tractaments crònics, la manca d'adherència és freqüent i que només un 50% dels pacients crònics pren la medicació de forma correcta.⁽²⁾ L'adherència al tractament és un dels determinants més importants per aconseguir l'efectivitat.

En el sentit de compliment relacionat amb l'efectivitat, l'adherència ha de ser pràcticament perfecta per aconseguir l'objectiu del tractament que en el cas dels antiretrovirals és la supressió viral, minimitzar el desenvolupament de resistències i, en definitiva, evitar les complicacions derivades de la immunosupressió. Però no n'hi ha prou d'aconseguir una bona adherència, mantenir-la en el temps és essencial.⁽³⁾

No hi ha un consens clar en relació a quanta adherència és necessària o al llinar òptim. Estudis fets amb els primers tractaments antiretrovirals de gran activitat (TARGA) demostren que són necessaris nivells d'adherència superiors al 95%.⁽⁴⁾

L'adherència al tractament no és un objectiu en si mateixa, el que interessa és l'eficàcia terapèutica, mesurada per càrrega viral i nivell de CD4

Els mètodes per valorar aquest factor poden classificar-se en directes i indirectes (taula 1). Entre els directes hi hauria el mesurament de les concentracions plasmàtiques de fàrmacs antiretrovirals i l'evolució clínica i dades analítiques, mitjançant monitoratge de la càrrega viral plasmàtica (CVP) i els limfòcits T CD4 (CD4). Els mètodes indirectes que s'utilitzen habitualment són: la valoració del professional sanitari (VPS), els sistemes de control electrònic, el recompte de medicació sobrant, els registres de dispensació de farmàcia (RDF) i els qüestionaris.

Entre els qüestionaris validats en població espanyola cal destacar el qüestionari SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) (5) (figura 1), validat en pacients VIH, que permet una valoració quantitativa i qualitativa de l'adherència.

	Pregunta	SÍ	NO
1	Alguna vegada s'oblida de prendre la medicació?		
2	Pren sempre els medicaments a l'hora fixada?		
3	Algun cop deixa de prendre els medicaments si es troba malament?		
4	El cap de setmana passat, va oblidar prendre la medicació?		
5	La setmana passada, quantes vegades no va prendre alguna dosi? ☐ A: cap ☐ B: 1-2 ☐ C: 3-5 ☐ D: 6-10 ☐ E: més de 10 dies		
6	Des de l'última visita: quants dies sencers no va prendre la medicació?		

Figura 1. Qüestionari SMAQ per a la valoració de l'adherència



Taula 1. Mètodes per valorar l'adherència

Mètode	Descripció	Característiques
Directe	Concentracions plasmàtiques de fàrmacs antiretrovirals	Determinen directament la resposta virològica, també permeten detectar o prevenir la toxicitat per fàrmac. La utilització s'ha de circumscriure únicament a l'àmbit de la investigació. INCONVENIENTS Car. Invasiu. No pot mesurar els anàlegs de nucleòsid. Els nivells poden estar disminuïts per altres raons diferents a la no adherència (ex. interaccions). No estandarditzat en la recollida, ni en la interpretació.
	Evolució clínica i dades analítiques	S'ha d'analitzar sempre que s'estudiï l'adherència, però no s'ha de considerar un mètode d'estimació sinó una conseqüència.
Indirecte	Valoració del professional sanitari	Valora l'adherència de forma subjectiva. INCONVENIENTS Sobreestimació.
	Sistemes de control electrònic	S'haurien d'usar per valorar intervencions destinades a millorar l'adherència i també en la validació d'altres mètodes. Bona correlació amb resultats virològics. Ús restringit a l'àmbit de la investigació clínica. INCONVENIENTS Molt car. No disponible en molts centres. Infraestimació, vulnerable a fallades tecnològiques.
	Recompte de medicació	És convenient utilitzar-lo en combinació amb altres. Baix cost. Correlació moderada amb resultats virològics. INCONVENIENTS Requereix molt de temps. Sobreestimació del resultat. Necessita col·laboració del pacient (portar la medicació). Dóna per descomptat que no emmagatzema medicació i dispensació en un únic centre.
	Registres de dispensació	Relativament objectius (els registres es fan de forma rutinària per mitjans informàtics, circumstància que facilita l'explotació d'aquestes dades). Aconsellable l'ús combinat amb altres mètodes. Hi ha una correlació moderada amb resultats virològics. INCONVENIENTS Sobreestimació (pressuposa que la recollida de medicació equival a adherència). No útil si la dispensació es fa automàticament o per períodes de temps llargs. Escolta. Llegeix fonèticament.
	Qüestionaris SMAQ SERAD	Son mètodes senzills, fàcils d'aplicar i econòmics, especialment útils si l'individu s'identifica com a no adherent. Ús combinat amb altres mètodes, aconsellable. Correlació moderada amb resultats virològics INCONVENIENTS Sobreestimació de l'adherència. Sensibilitat baixa

Qüestionari SMAQ.

Es considera no adherent: 1) sí, 2) no, 3) sí, 4) sí %: B,C,D o E, 6) més de 3 dies. El qüestionari és dicotòmic (qualsevol resposta en el sentit de no adherent es considera no adherent). La pregunta 5 es pot utilitzar com a semiquantitativa: A) 95-100%, adhesió; B) 85-94%; C) 65-84%; D) 30-64%; E<30%.

Amb la informació sintetitzada a la taula 1 podem deduir que no hi ha un mètode únic per mesurar l'adherència ja que tots tenen avantatges i inconvenients. El mètode ideal de mesurar l'adherència hauria de ser sensible i específic, permetre un mesurament quantitatiu i continuat, fiable, reproducible, capaç de detectar canvis en el temps, aplicable en diferents situacions, a més de ràpid i econòmic.

Els mètodes més fàcils d'aplicar (qüestionaris, recomptes de medicació i registres de dispensació de farmàcia) proporcionen valors sobreestimat d'adherència. El problema derivat de la sobreestimació és que deixa sense identificar molts pacients no adherents i per tant deixa perdre l'oportunitat d'intervenir sobre la conducta. A causa de les limitacions que presenten aquests mètodes es recomana combinar-ne diversos per obtenir informació amb la màxima exactitud possible.^(6, 7) Segons les recomanacions d'adherència,⁽¹⁾ es considera acceptable l'associació d'un qüestionari validat i el registre de dispensació obtinguts amb una periodicitat trimestral.

Sembla clar que per mesurar l'adherència s'han d'utilitzar diversos mètodes combinats però d'aplicació fàcil. De tota manera no hem d'oblidar que l'adherència al tractament no és un objectiu en si mateix sinó que el que interessa és l'eficàcia terapèutica, mesurada per paràmetres clínics i biològics (càrrega viral i nivell de CD4). Amb relació a aquests paràmetres també ha de preocupar prevenir l'aparició de resistències als fàrmacs. En aquest sentit, es va sabent millor que l'aparició de resistències i l'eficàcia terapèutica depenen de les diferents combinacions de fàrmacs fins i tot partint d'un nivell similar d'adherència.⁽⁸⁻¹¹⁾

Detectar i corregir els factors que poden influir en l'adherència hauria de ser un objectiu essencial en el seguiment d'aquests pacients per evitar la morbiditat farmacoterapèutica. El seguiment i les intervencions per combatre aquesta morbiditat s'han de fer en un

Estudis recents suggereixen que amb nivells menors de compliment (90%) poden aconseguir-se els objectius terapèutics

equip multidisciplinari, per això és necessari el monitoratge, comunicar la dada al clínic i plantejar intervencions orientades a millorar de forma individualitzada.

OBJECTIUS

L'objectiu principal és valorar l'adherència en pacients VIH mitjançant la combinació de dos mètodes diferents: registre de dispensació de farmàcia i qüestionari SMAQ i relacionar-los amb els resultats de càrrega viral en aquests mateixos pacients.

L'objectiu secundari és dissenyar una estratègia multidisciplinària per millorar el compliment dels pacients atesos.

MATERIAL I MÈTODE

Estudi observacional prospectiu d'un mes de durada (febrer 2011). Els pacients inclosos van ser tots aquells als quals se'ls va dispensar medicació i van respondre el qüestionari SMAQ. Van quedar exclosos els pacients que no havien tingut visita ni analítica durant els sis últims mesos o que acabaven de començar tractament i encara no eren avaluables.

Els valors de les càrregues virals (CV) van ser els registrats en l'última analítica. Vam classificar els pacients com a indetectables si CV = 40 còpies / ml i com a detectables si CV superior a 40 còpies / ml.

Per avaluar l'adherència al tractament segons les enquestes SMAQ (figura 1), un pacient va ser classificat com a adherent al tractament si responia de forma adequada les quatre preguntes qualitatives i si, a més, la resposta 5 era menor o igual a 2 i la resposta 6, menor o igual a dos dies. Per valorar l'adherència quantitativa vam utilitzar el llindar del 95%.

Pel que fa al càlcul pel mètode del registre de dispensació de farmàcia, el vam fer tenint en compte les dispensacions dels últims sis mesos i utilitzant les dates de dispensació. Vam incloure les unitats dispensades des de la primera estudiada fins a l'última dispensació.



La fórmula següent va ser l'aplicada:

$$\% \text{ adherència} = \frac{\text{n. unitats galèniques totals dispensades}}{\text{n. unitats galèniques totals previstes}}$$

En aquest cas vam calcular l'adherència per al llinar estàndard del 95% i per al del 90%. Els resultats es van comunicar als responsables del servei de medicina interna per localitzar els pacients no adherents i poder crear estratègies de millora de l'observança.

RESULTATS

En el període febrer del 2011 es van registrar 155 pacients en tractament actiu. Cent vint-i-cinc (un 80.6%) van passar a recollir medicació ARV, van respondre el qüestionari SMAQ, complien els criteris i per tant van ser inclosos a l'estudi per ser avaluats.

Pel que fa als paràmetres d'eficàcia del tractament, del total de pacients analitzats (125), 112 (un 89.6%) estaven indetectables i 13 (un 10.4%) detectables amb càrrega viral superior a 40 còpies / ml, (taula 2).

Taula 2. Anàlisi càrrega viral febrer 2011. Pacients inclosos (125)

Detectabilitat còpies/ml	Pacients	%
Indetectables (≤ 40)	112	89,6
Detectables (> 40)	13	10,4

Partint d'un llinar d'adherència del 95%, els resultats qualitius per als dos mètodes es mostren a la taula 3.

Segons les enquestes SMAQ van resultar 66 (un 52.8%) pacients adherents i 61 (un 92.4%) indetectables. D'altra banda, van resultar 59 (47.2%) pacients no adherents, amb 51 (un 86.4%) indetectables.

Segons l'RDF 74 pacients (un 59.2%) van ser adherents i 69 (93.2%), indetectables. D'altra banda van resultar 51 (un 40.8%) pacients no adherents, d'aquests, 43 (un 84.3%) van ser indetectables.

De la mateixa manera, tenint en compte un llinar d'adherència del 90%, els resultats qualitius per a l'RDF van ser segons recull la taula 4.

Taula 3. Mètodes per valorar l'adherència (SMAQ i RDF). Resultats per al llinar d'adherència del 95%

Llinar adherència $\geq 95\%$			
	SMAQ		
	Adherents	No adherents	Total
Indetectables	61	51	112
Detectables	5	8	13
Total	66	59	125
Llinar adherència $\geq 95\%$			
	RDF		
	Adherents	No adherents	Total
Indetectables	69	43	112
Detectables	5	8	13
Total	74	51	125

Taula 4. Mètodes per valorar l'adherència segons RDF. Resultats per al llinar d'adherència del 90%

Llinar adherència $\geq 90\%$			
	RDF		
	Adherents	No adherents	Total
Indetectables	83	29	112
Detectables	7	6	13
Total	90	35	125

Segons l'RDF van ser 90 pacients adherents (un 72%) i 83 indetectables (un 92.2%). Els resultats quant a no adherents van ser de 35 pacients no adherents (un 28%) dels quals 29 (un 82.8%) indetectables.

DISCUSSIÓ

L'adherència al TAR té un paper fonamental en la decisió d'iniciar-lo i en la durada de la resposta virològica i s'ha demostrat que la falta de compliment és la principal causa de fracàs terapèutic. La relació entre l'adherència al TAR i la supressió virològica l'han constatat nombrosos estudis.^(12, 13, 14)

Estudis longitudinals d'adherència al tractament TAR indiquen que a llarg termini l'adherència és difícil per a la majoria de pacients, fins i tot en pacients amb dades inicials del 100%.⁽¹⁵⁾ En aquesta línia, en

l'estudi de Lima,⁽¹⁶⁾ l'adherència disminueix amb el temps del 79% (IC 77-81%) al cap de sis mesos d'iniciar el tractament a un 72% (IC, 68 - 76%) en el període de 24 - 30 mesos. Gardner⁽¹⁷⁾ suggereix que la disminució d'adherència és freqüent i té un impacte significatiu en la durabilitat del tractament TAR, de manera que una baixa adherència està fortament associada a la menor durada del tractament.

En aquest sentit, la manca d'adherència es correlaciona positivament amb l'augment dels ingressos hospitalaris, l'evolució a SIDA i la mortalitat del pacient amb infecció pel VIH, a més de ser pel cost elevat, una causa d'ineficiència dels recursos públics.

L'adherència al tractament no és un objectiu en si mateix, el que interessa és l'eficàcia terapèutica, mesurada per càrrega viral i nivell de CD4. En aquest sentit, els resultats obtinguts en el nostre estudi estan dins dels límits desitjables. Del total de pacients analitzats (125), 112 (89.6%) estaven indetectables i 13 (10.4%) detectables.

Segons Gesida, és recomanable utilitzar diversos mètodes associats per fer una estimació de l'adherència. En el context de seguiment rutinari s'han d'utilitzar mètodes factibles, adaptats a la realitat de l'hospital i com més universalment aplicables, millor. Es pot considerar un mínim acceptable l'associació d'un qüestionari validat i el registre de dispensació del servei de farmàcia obtinguts amb una periodicitat trimestral.

En el nostre cas utilitzem el RDF i el qüestionari SMAQ per veure si els resultats poden ser comparables partint d'un llindar d'adherència estàndard del 95%. Segons els resultats del qüestionari SMAQ s'obtenen el 52.8% pacients adherents, i el 92.4% indetectables. Aquests resultats són comparables als del RDF, en què s'obtenen 59.2% dels pacients adherents, i el 93.2% indetectables. Pel que fa als pacients classificats com a no adherents segons el SMAQ (47.2%) amb el 86,4% indetectables. De la mateixa manera, el resultat segons el RDF és comparable, amb el 40.8% dels pacients no adherents i un 84.3% indetectables. Per tant, els dos mètodes utilitzats per valorar l'adherència són comparables quant a resultats per a un llindar del 95%.

D'acord amb el qüestionari SMAQ, pel que fa al mètode de registres de dispensació, el baix percentatge de pacients adherents es podria derivar del caràcter

restrictiu d'alguna de les preguntes ja que segons aquest mètode fins i tot els pacients que ometen puntualment una dosi es classificarien com a no adherents. A més, el curt període avaluat ha pogut accentuar en major mesura aquest resultat pel fet que la presència de circumstàncies puntuals que podien influir en l'adherència produïdes en aquest breu interval de temps hauria pogut condicionar els resultats obtinguts. En definitiva, això condiciona el resultat d'un qüestionari dicotòmic i fa que més pacients es classifiquin com a no adherents quan realment sí que ho són.

Els estudis fets amb els primers tractaments antiretrovirals de gran eficàcia, van permetre afirmar que la màxima eficàcia amb el tractament antiretroviral necessitava una adherència pràcticament perfecta, de manera clàssica superior al 95%.⁽¹⁸⁾ Estudis recents suggereixen que amb nivells menors de compliment (ex: 90%) es poden aconseguir els objectius terapèutics en règims basats en inhibidors de transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids i inhibidors de proteasa potenciats amb ritonavir, especialment en pacients que van aconseguir virèmies indetectables.^(19 - 22)

De fet, en el nostre estudi i utilitzant el càlcul per l'RDF, en fixar un llindar de tall d'adherència del 90% s'aconsegueix passar d'un 59.2% de pacients adherents (93.2% indetectables) amb el llindar 95%, al 72% de pacients adherents (el 92.2% dels quals indetectables). Pel que fa als pacients classificats com a no adherents amb el llindar 95% (40.8%), el 84.3% indetectables, s'obté una disminució amb el llindar d'adherència del 90%, resultant no adherents un 28%, el 82.8% dels quals eren indetectables.

Aquestes dades donen suport als resultats obtinguts en els estudis esmentats abans, ja que en disminuir el llindar d'adherència augmenta el percentatge de pacients classificats com a adherents, disminueix el nombre de pacients no adherents i es manté el percentatge de pacients indetectables dins de cada grup. En principi, semblen més coherents els resultats en fixar el llindar d'adherència en el 90%.

Els factors que han demostrat estar relacionats amb l'adherència d'una forma més rellevant inclouen la complexitat del tractament, els efectes secundaris, els problemes psicològics, l'addicció activa a drogues i/o alcohol, la manca de suport social i familiar i les actituds i creences del pacient sobre el tractament.⁽¹⁸⁾

En els pacients en els quals no s'assoleixin nivells d'adherència o compliment considerats com a ade-

quats, s'han d'intentar estratègies d'intervenció de forma multidisciplinària basades en aspectes psicoeducatius i d'assessorament personal, amb capacitat per adaptar l'esquema del tractament antiretroviral als hàbits de vida del pacient i proporcionar estratègies de resolució de problemes.

CONCLUSIONS

És fonamental que l'adherència sigui òptima en els tractaments crònics i s'ha de mantenir amb el temps. Definitivament, s'ha de monitoritzar de forma rutinària i continuada l'adherència per detectar els pacients no adherents i desenvolupar estratègies per millorar l'adherència i mantenir-la en nivells òptims.

Tampoc hem d'obviar les assistències a les consultes i els abandonaments de tractament. Pel que s'haurien de dissenyar estratègies diferents per a cada cas, és a dir, estratègies per mantenir l'adherència òptima i mantenir al pacient dintre del sistema sanitari.

Tradicionalment s'ha fixat el llinar d'adherència en el 95%, si bé com hem comprovat en el nostre estudi i com s'ha vist en estudis recents, el suggeriment és que a nivells menors de compliment (ex: 90%) és possible aconseguir els objectius terapèutics gràcies als règims basats en no anàlegs i a inhibidors de la proteasa potenciats.

A causa de les limitacions que presenten els mètodes de valoració de l'adherència, es recomana combinar-ne diversos per obtenir informació amb la màxima exactitud possible, com l'associació d'un qüestionari validat tipus SMAQ i el registre de dispensació, obtinguts amb una freqüència trimestral.

Seria recomanable tenir una base de dades comuna entre farmàcia i medicina interna amb la finalitat de compartir les dades necessàries per fer un seguiment farmacoterapèutic òptim.

BIBLIOGRAFIA

1. Recomendaciones GESIDA/ SEFEH/ PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. (Actualització juny 2008). Disponible a: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf
2. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. JAMA 2002; 288(22): 2868-70
3. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización gener del 2011). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional del Sida. Disponible a: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidacyrc2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>
4. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000;133 (1):21-30.
5. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. AIDS 2002; 16 (4):605-13.
6. Codina C, Martínez M, Tuset M, del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20: 484- 90.
7. Llabre M, Weaver KE, Durán RE, Antoni MH, McPherson-Baker S, Schneiderman N. A measurement model of medication adherence to highly active antiretroviral therapy and its relation to viral load in HIV- positive adults. AIDS Pat Care STD 2006;20: 701- 11.
8. Bonolo PF, Cesar CC, Acurcio FA, Ceccato MG, de Padua CA, Alvarres J, Campos LN, Carmo RA, Guimaraes MD. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. AIDS 2005; 19 (s4): S5-S13.
9. Portsmouth S, Osorio J, McCormick K, Gazzard B, Moyle G. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. HIV Med. 2005;6 (3):185-90.
10. Mansoor LE, Dowse R. Medicines information and adherence in HIV/AIDS patients. J Clin Pharm Ther 2006; 31 (1): 7-15.
11. King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between Adherence and the Development of Resistance in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Patients Receiving Lopinavir/Ritonavir or Nelfinavir. J Infect Dis. 2005 15;191 (12):2046-52.
12. Martín V, Ortega L, Pérez MR, Mostaza JL, Ortiz de Urbina JJ, Rodríguez M, et al. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:491-7.
13. Aguirrezábal A, Alvarez M, Escobar A, Teira R, Pampliega J, Pérez M, et al. Tratamiento antirretroviral. Adherencia y eficacia durante un año de seguimiento. El Farmacéutico Hospitalar. 2002;130:6-13.
14. Gross R, Yip B, Lo Re III V, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. JID. 2006;194:1108-14.
15. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. Clin Infect Dis 2005; 40 (1):158-63.
16. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, Montaner JSG. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. JAIDS 2009; 50: 529- 536.
17. Gardner EM, Burman Wj, Maravi ME, Davidson AJ. Durability of adherence to antiretroviral therapy on initial and subsequent regimens. AIDS Patient Care STDS 2006; 20: 628- 636.
18. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potencial factors affecting adherence with HIV therapy. AIDS 1997; 11: 1665- 70.
19. Knobel H. Are nonnucleoside analogue-based regimens better than protease inhibitorbased regimens for nonadherent HIV-infected patients? Clin Infect Dis. 2005; 40 (1):164-6.
20. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. Clin Infect Dis 2006; 43 (7):939-41.
21. Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS 2004;18: 683-688.
22. Murphy DA, Belzer M, Durako SJ, et al. Longitudinal antiretroviral adherence among adolescents infected with human immunodeficiency virus. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 764- 770.

LA NUTRICIÓ I LA BROMATOLOGIA EN ELS NOUS GRAUS DE FARMÀCIA

J. BOATELLA

Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona

■ La publicació recent d'algunes opinions —sense connexió aparent les unes amb les altres— referents a la formació del farmacèutic al nostre país un cop aprovats els nous graus de les diferents universitats, permet fer una reflexió sobre les relacions dels àmbits de la nutrició, l'alimentació, la dietètica i la bromatologia amb el món de la farmàcia. Cal dir d'antuvi que l'aprovació de nous títols universitaris a partir del desenvolupament de la LRU (1981) va introduir nous elements per al debat quant a les relacions de la farmàcia amb aquests àmbits, en especial pel que fa a l'aleshores diplomatura en nutrició humana i dietètica. Aquest fet, juntament amb un cert grau d'indefinició conceptual amb referència a alguna d'aquestes denominacions, fa que aquesta situació repercuteixi també en la fixació dels continguts que han d'incloure o de les competències professionals associades.

La primera d'aquestes opinions és la d'un article signat per un grup de professors del departament de Nutrició i Bromatologia de la Universitat de Granada,⁽¹⁾ amb el títol: “El nuevo grado en farmacia ¿cubre las necesidades formativas en el ámbito de la nutrición?” que conclou dient que “*es necesario dotar a los grados con materias que recojan de forma adecuada las competencias para las que capacita el título y evitar, como es en este caso (nutrición i bromatología), grandes diferencias de formación...*”

L'altra, ja des d'un punt de vista més general, fa referència a la nova estructuració (grau i postgrau) dels ensenyaments universitaris i en aquest sentit, amb el títol “La formación tiene que adaptarse ya al plan de estudios europeo”, F. Zaragoza, vocal de docència i investigació del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos afirma “*Los estudios de Farmacia deberían tener el máster integrado, al igual que ocurre ya con Medicina. Otros países como Portugal, Francia y próximamente Italia, ya lo tienen de esta manera*”.⁽²⁾

LES COMPETÈNCIES

Quant als plans d'estudi aprovats fa poc, una de les novetats introduïda ha estat la fixació dels objectius

Consell nutricional i alimentari, promoció de la salut i control sanitari són les competències a desenvolupar

de l'ensenyament concretats en l'enumeració de les competències que l'estudiant ha d'adquirir. En aquest sentit, l'Ordre que estableix els requisits per verificar els títols universitaris oficials que **habiliten per a l'exercici de la professió de farmacèutic**,⁽³⁾ assenyala, entre altres, les següents: “5) *Prestar consejo terapéutico en farmacoterapia y dietoterapia, así como en el ámbito nutricional y alimentario (consejo nutricional y alimentario) en los establecimientos en los que presten servicios*, 9) *Intervenir en las actividades de promoción de la salud, prevención de enfermedad, en el ámbito individual, familiar y comunitario; con una visión integral y multiprofesional del proceso salud-enfermedad (comprender la relación existente entre alimentación y salud, y la importancia de la dieta en el tratamiento y prevención de las enfermedades)* i 12) *Desarrollar análisis higiénico-sanitarios, especialmente los relacionados con los alimentos y medio ambiente (Conocer los principios y procedimientos para la determinación analítica de compuestos: técnicas analíticas aplicadas al análisis de agua, alimentos y medio ambiente y Desarrollar análisis higiénico-sanitarios (bioquímico, bromatológico, microbiológicos, parasitológicos) relacionados con la salud en general y con los alimentos y medio ambiente en particular)*.”

Aquestes són, doncs, d'acord amb la legislació vigent, les competències que es refereixen, de forma explícita, a la formació sobre els àmbits de la nutrició, la dietètica, l'alimentació i la bromatologia, que l'estudiant de farmàcia ha de rebre.

ELS NOUS GRAUS DE FARMÀCIA

D'acord amb els criteris generals establerts (durada, crèdits ECTS mínims pels diferents mòduls [química



(54), física i matemàtica (12), biologia (42), farmàcia i tecnologia (24), medicina i farmacologia (66), legislació i farmàcia social (12) i pràctiques tutelades i treball fi de grau (30), i crèdits ECTS totals de l'ensenyament (300)], fixats en l'Ordre esmentada, cada universitat ha elaborat el seu propi pla d'estudis. Els continguts de les matèries objecte d'anàlisi en aquest article queden integrats en els mòduls de química (anàlisi d'aliments) i de medicina i farmacologia (anàlisi bromatològic(?), consell dietoterapèutic i promoció de la salut). Observem que la bromatologia, reparteix doncs els continguts en ambdues àrees, si bé es concentren bàsicament en el de medicina i farmacologia.

Sobre la base d'aquest procediment, actualment el nou grau de farmàcia l'imparteixen un total de dinou universitats (68% públiques i 32% privades) (taula 1). En quatre casos, tots corresponents a universitats privades, ofereixen una doble titulació (en farmàcia i nutrició humana i dietètica o en farmàcia i biotecnologia), amb una durada d'un any més. també quatre universitats, a més del de farmàcia, imparteixen els graus de ciència i tecnologia d'aliments i de nutrició humana i dietètica (en tres casos a la facultat de farmàcia i en un a la facultat de veterinària). Al mateix temps, veiem que a tot l'Estat, s'imparteixen tretze màsters oficials relacionats amb els àmbits de la nutrició o de les ciències dels aliments en els quals en cap cas apareix la denominació *bromatologia* com a tal.

LA NUTRICIÓ I LA BROMATOLOGIA

La situació de la nutrició i de la bromatologia en els nous graus de Farmàcia queda resumida en la taula 2. Pel que fa a les universitats públiques, gairebé en tots

el casos, els continguts relacionats amb les competències assenyalades s'imparteixen a tercer curs, dins d'una única assignatura denominada "Nutrició i Bromatologia", amb un nombre d'ECTS que oscil·la entre 6 (n = 3) i 9 (n = 4). Una universitat va optar per desdoblar l'assignatura en dues (Nutrició i Bromatologia I/II) amb un total de 10,5 ECTS i una altra, per desdoblar-la en una de Nutrició i una de Bromatologia (6 + 6 ECTS). A les universitats privades, la realitat és quelcom diferent. Dues universitats mantenen el criteri general (Nutrició i Bromatologia) en un cas amb 6 i l'altra amb 12 crèdits ECTS, mentre la resta, desdoblen els continguts en "Nutrició i Dietètica" i "Bromatologia" (6+3), "Nutrició" i "Bromatologia" (4,4 + 4,5, 6 + 6) i, finalment, una suprimeix la denominació de Bromatologia, en una assignatura d'integració denominada "Nutrició" de 8 crèdits ECTS.

Quant a les assignatures optatives, a les diferents universitats se n'ofereixen un total de vint-i-tres, pràcticament totes amb denominacions diferents (tret de dos casos de dietètica i dietoteràpia). L'oferta oscil·la entre 0 i 4 assignatures per universitat i és més important el nombre de les de l'àmbit de la nutrició (n = 16) que els del de la bromatologia o de ciències dels aliments (n = 7).

ELS POSTGRAUS OFICIALS

En relació amb l'oferta de màsters oficials de les universitats espanyoles que imparteixen la titulació de farmàcia (taula 3), nou d'aquestes titulacions de postgrau estan relacionades amb l'àmbit de les ciències dels aliments mentre que per al de nutrició sumen un total de vuit. Els camps més freqüents són els de

Taula 1.

Tipus universitat	n	Titulació	n	CTA	NHiD	Potgrau	
						n. univ.	n. mast.
Pública	13	Farmàcia	13	6 (16)	6 (14)	8	13
Privada	6	Farmàcia	6	0 (1)	3 (7)	3	4
		Farmàcia + NHiD	(3)				
		Farmàcia+Bioteqn.	(1)				
Total	19			6 (17)	9 (21)	11	17

Resum de la situació de l'ensenyament de Farmàcia a Espanya, amb indicació del nombre d'universitats que a més d'aquesta titulació imparteixen la de ciència i tecnologia dels aliments i de nutrició humana i dietètica (entre parèntesi, nombre total de centres que imparteixen aquestes titulacions). Inclou també el nombre de màsters oficials relacionats amb els àmbits de la nutrició i les ciències dels aliments impartits per aquestes universitats.

nutrició general (nutrició humana, nutrició i salut, etc. (n = 3), “nutrició i metabolisme” (n = 2), mentre que en l'àmbit de les ciències dels aliments estan relacionats amb la “qualitat i la seguretat alimentària” (n = 4) i en temes d’“innovació” (n = 3). Altres àmbits inclosos són “comportament alimentari”, “nutrició i esport” i “comunicació en nutrició i salut”.

COMENTARIS

- 1) Les *competències acadèmiques* dels graduats en farmàcia relacionades amb els àmbits de la nutrició i la bromatologia, queden explicitades en l'ordre ministerial⁽³⁾ i estan centrades bàsicament en el consell dietètic, la promoció de la salut i el control sanitari dels aliments.
- 2) Efectivament, s'observa l'existència de grans diferències entre la càrrega (ECTS) atorgada a les

assignatures obligatòries i el nombre d'optatives dels nous plans d'estudis quant a les matèries de “nutrició” i “bromatologia”.

- 3) Al mateix temps i en termes generals, constatem la pèrdua de pes de la bromatologia amb relació als de “nutrició” en els estudis de grau. Cal dir, que la Bromatologia és una disciplina que sempre ha anat molt lligada a la farmàcia malgrat que, tal com ja s'ha dit, actualment aquesta denominació està sotmesa a una certa indefinició de tipus conceptual quant a continguts. Mentre que per a alguns és sinònim de “ciències dels aliments” en un sentit ampli per a altres té un significat més directament relacionat amb el control i el coneixement de l'aliment i dels efectes (nutricionals i no nutricionals) sobre l'individu, fet que explica precisament l'associació amb la nutrició.

Taula 2.

Tipus universitat	obligatòries (denominació)	n	ECTS	optatives			
				n/univ.	Br.	Nutr.	ECTS
Pública	Nutrición y Bromatologia	11	6 - 9	(n=18) 0 - 4	5	13	3 - 6
	Nutr. y Brom I, Nutr. y Brom II	1	(10,5)				
	Nutrición	1	6				
	Bromatologia	1	6				
Privada	Nutrición y Bromatologia	2	6,12	(n = 5) 0 - 5	2	3	3 - 6
	Nutrición y Dietética	1	4				
	Nutrición	3	4,5 - 8				
	Bromatologia	3	3 - 6				

Denominació de les assignatures obligatòries, nombre d'ECTS i d'assignatures optatives dels àmbits de la nutrició i la bromatologia, en els nous graus de farmàcia

Taula 3.

Tipus universitat	màsters oficials		
	n. univ.	n. mast.	denominacions
Pública	8	13	Nutrición humana; Nutrición y metabolismo; Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento; Nutrición y salud; Nutrición, tecnología y seguridad alimentaria; Innovación en seguridad y tecnología de alimentos; Calidad y seguridad alimentaria; Enología innovadora; Innovación de alimentos, Seguridad alimentaria, Calidad de medicamentos, alimentos y cosméticos, Seguridad y calidad de alimentos; Investigación en ciencia, tecnología y control de alimentos.
Privada	3	4	Comunicación de nutrición y salud; Alimentación nutrición y metabolismo; Trastornos comportamiento alimentario y obesidad; Entrenamiento y nutrición deportiva.
Total	11	17	

Resum de l'oferta de estudis de postgrau oficials relacionats amb la nutrició i la bromatologia per les universitats espanyoles que imparteixen la titulació de farmàcia.



- 4) Curiosament, les universitats mantenen les denominacions de Nutrició i Bromatologia per a les assignatures obligatòries mentre que desapareixen totalment en les optatives i els postgraus. Cal dir que aquests àmbits tenen avui un abast molt ample (objecte fins i tot de titulacions senceres i d'especialitzacions) i, per tant, la no delimitació de continguts en el grau pot comportar que tinguin un caire excessivament general i introductori.
- 5) La majoria (n = 7) de les assignatures optatives de l'àmbit de la nutrició estan relacionades amb la *dietètica i el consell alimentari*, com a aprofundiment en cada cas de les competències esmentades i aplicació dels coneixements de l'assignatura obligatòria.
- 6) Resta una última reflexió en relació amb l'estructuració dels ensenyaments de grau i postgrau, derivada de l'aplicació del Reial Decret 55/2005⁽⁴⁾ que, en el seu article n.º 7 estableix: *"Enseñanzas de Grado: El primer ciclo de los estudios universitarios comprenderá enseñanzas básicas y de formación general, junto a otras orientadas a la preparación para el ejercicio de actividades de carácter profesional. La superación del ciclo dará derecho a la obtención del correspondiente título, con la denominación que, en cada caso, acuerde el Gobierno."* i en l'article 8: *Enseñanzas de Posgrado. 1. El segundo ciclo de los estudios universitarios estará dedicado a la formación avanzada, de carácter especializada o multidisciplinar, dirigida a una especialización académica o profesional o bien a promover la iniciación en tareas investigadoras. La superación del ciclo dará derecho a la obtención del título de Máster.*

Queda clar, doncs, que els títols de grau han de tenir com a objectiu la *formació bàsica juntament amb la necessària per a l'exercici professional*, mentre que els màsters s'han d'orientar cap a l'especialització en àmbits específics.

En el cas de l'ensenyament de Farmàcia, fixar els continguts que han de formar part del grau (impartits amb una profunditat adequada) i dels que s'han de reservar per al postgrau, no és fàcil. Aquesta situació s'explica, en primer lloc, per les mateixes característiques de l'ensenyament que fan que el caràcter multidisciplinari ja formi part del grau i justifiquen el tra-

dicional caràcter polivalent del farmacèutic i, per altra banda, per l'existència d'una directiva comunitària específica (5) que fixa els requisits de formació per a la professió de farmacèutic (que en cap cas fa referència ni a la nutrició ni a la bromatologia). Finalment, l'existència de dos grans àmbits de l'activitat professional (l'assistencial i la industrial, si bé darre-rament s'ha introduït, a més, el de la recerca biomèdica), fan que calgui plantejar-se la qüestió següent: *¿en quin moment es vol fer aquesta diferenciació d'objectius: en el grau o en el postgrau?*

És clar que la normativa vigent diu que el grau ha de preparar per a l'exercici professional i, per tant, si aquesta diferenciació es fa en el grau, caldria dissenyar dos itineraris lleugerament diferents (opció que és tècnicament possible) per tal de fer més èmfasi en determinades disciplines en cada cas. La segona opció, és a dir, el disseny de màsters per a cada un dels àmbits, ofereix l'avantatge de permetre un aprofundiment i una especialització a partir d'una forma de base més forta. En qualsevol cas, queda clar que els continguts relacionats amb les competències esmentades s'han d'impartir en els estudis de grau i que una altra cosa és l'especialització en aquests àmbits, a conseqüència de la carrera i dels interessos professionals.

En aquest context cal preguntar-se, doncs, quin pes han de tenir les competències esmentades relacionades amb els àmbits de la nutrició i la bromatologia per a l'activitat professional i al mateix temps assumir que la nova estructuració dels ensenyaments universitaris es fonamenta precisament en la possibilitat de poder ampliar, aprofundir o especialitzar-se mitjançant els estudis de postgrau. Intentar encabir-ho tot en el grau és impossible i el convertiria en poc consistent.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rufián Henares, J.A. i col. (2010) El nuevo grado en farmacia ¿cubre las necesidades formativas en el ámbito de la nutrición? *Ars Pharm*, 51, 2, 419-424.
- (2) *El Correo Farmacéutico* 25-31 Oct 2010.
- (3) Orden CIN/2137/2008m, de 3 de julio, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Farmacéutico. (BOE 174 de 19 de julio de 2008).
- (4) REIAL DECRET 55/2005, de 21 de gener, pel qual s'estableix l'estructura dels ensenyaments universitaris i es regulen els estudis universitaris oficials de grau. («BOE» 21, de 25-1-2005). Suplement BOE en llengua catalana.
- (5) Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de septiembre, relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales. DOUE, de 30 de septiembre de 2005.

L'HOMEOPATIA A L'OFICINA DE FARMÀCIA: ESTUDI FxH2010

M. SELLÉS¹, C. LÓPEZ², A. MOZO¹, S. SERRA¹, R. HIDALGO¹, R. MUÑOZ², M. LÓPEZ², M. GIL⁴, J. MEGÍAS³

¹Farmacèutics comunitaris Catalunya, ²Farmacèutics comunitaris Madrid, ³Farmacèutic indústria Madrid, ⁴Farmacèutica Catalunya.

■ La farmàcia passa per un procés de canvi. El futur es mou cap a l'oferta de serveis d'atenció farmacèutica. Per fomentar el bon ús del medicament, l'oficina de farmàcia ha de garantir que l'usuari rep i utilitza els medicaments de forma adient a les seves necessitats clíniques. Cada vegada més els usuaris valoren i demanen especialització a la farmàcia, exigència que fa que el farmacèutic hagi d'ampliar els seus coneixements en els diferents àmbits de la farmàcia. I un d'aquest àmbits és el de l'homeopatia.

Aquesta situació va propiciar fer un estudi centrat en l'oficina de farmàcia per valorar la intervenció del professional especialista en homeopatia durant la dispensació d'un medicament homeopàtic i per conèixer millor els usuaris d'homeopatia.

OBJECTIU

Avaluar el paper del farmacèutic especialista en homeopatia en totes les dispensacions de medicaments homeopàtics durant els mesos d'abril i maig del 2010. També avaluar el perfil de l'usuari tipus i els motius de consulta que el deriven a l'oficina de farmàcia a la recerca d'homeopatia.

MATERIAL I MÈTODE

L'estudi es va dur a terme en set oficines de farmàcia amb un farmacèutic especialista en homeopatia (farmacèutic amb el títol d'especialista en terapèutica homeopàtica, de 200 hores de durada i atorgat, en aquests casos, per la Universitat de Saragossa). La mostra total avaluada va ser de 1.350 dispensacions fetes durant els mesos d'abril i maig del 2010, entre totes les set oficines de farmàcia. Per a la recollida de dades vam utilitzar una taula Excel (fig. 1) en la qual, amb cada dispensació, es registraven les dades següents:

- Número d'usuari (*Us.*): número de dispensació
- Cada farmàcia participant tenia assignat un número (*Fcia*)
- Data i hora: anotació a títol d'informació per a la logística de la farmàcia
- Sexe i edat de l'usuari que se n'anava de la farmàcia amb homeopatia
- Origen de la dispensació homeopàtica (*origen dispens.*)

Us.	Fcia	Data	Hora	Sexe	Origen dispens.	Motiu consulta general	Motiu consulta específic	Edat	Dosis (núm)	Grànuls (núm)	Especialitat (núm)	N. total	Durada consulta	F-Hp interv.

Figura 1.



- Prescripció mèdica
- Consell farmacèutic
- Demanda de l'usuari
- Patologies associades a la dispensació homeopàtica (*motiu consulta específic*). Es va anotar també el grup al que pertanyia la patologia en qüestió segons l'aparell afectat atenent a una taula amb les variables prèviament definides (*motiu consulta general*).

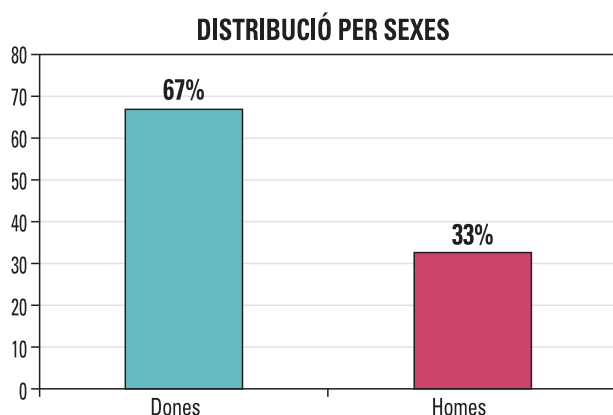


Figura 2.

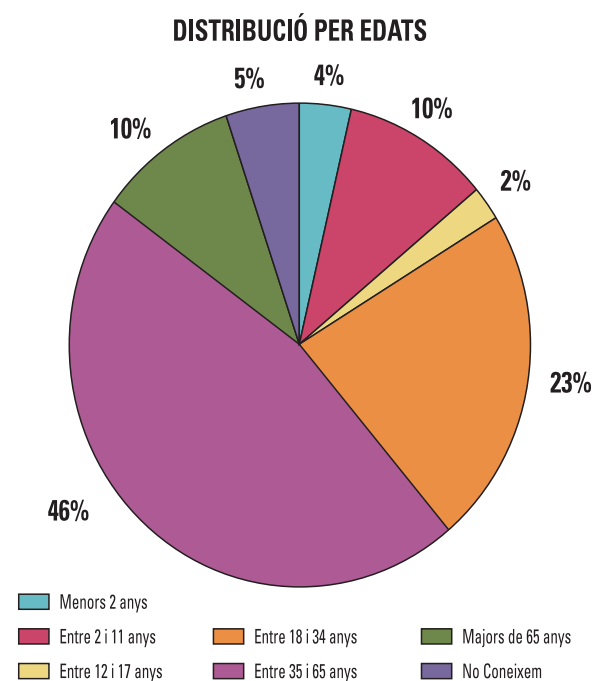


Figura 3.

- Nombre de medicaments homeopàtics dispensats en una mateixa operació segons la forma farmacèutica i la suma total (*n. total*).
- Temps emprat en cada dispensació (*Durada consulta*)
- Intervenció del farmacèutic especialista en homeopatia en la dispensació. (*F-Hp interv.*)

RESULTATS

L'usuari d'homeopatia tipus és una dona d'una edat compresa entre els 35 i els 65 anys (fig. 2 i 3) que entra a l'oficina de farmàcia i demana homeopatia principalment per a trastorns respiratoris i trastorns anímics (fig. 4). Tenint en compte el període de l'estudi (abril i maig del 2010), és lògic que un 40% dels trastorns respiratoris fos degut a rinitis al·lèrgica. Entre els trastorns anímics, un 38% van ser a causa d'ansietat.

Pel que fa a l'origen de la dispensació homeopàtica veiem que un 67% va ser per consell farmacèutic (fig. 5). Les dispensacions per consell farmacèutic són clarament superiors independentment de la forma farmacèutica dispensada (fig. 6).

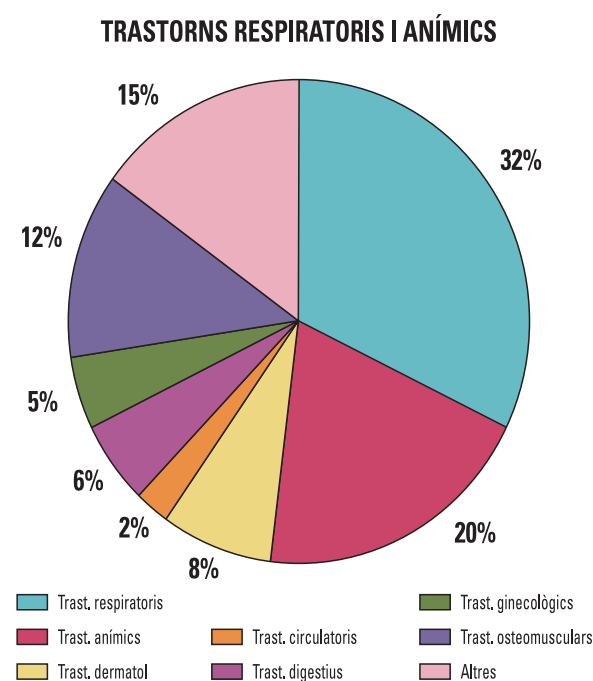


Figura 4.

DISTRIBUCIÓ DE LES DISPENSACIONS EN FUNCIÓ DEL SEU ORIGEN

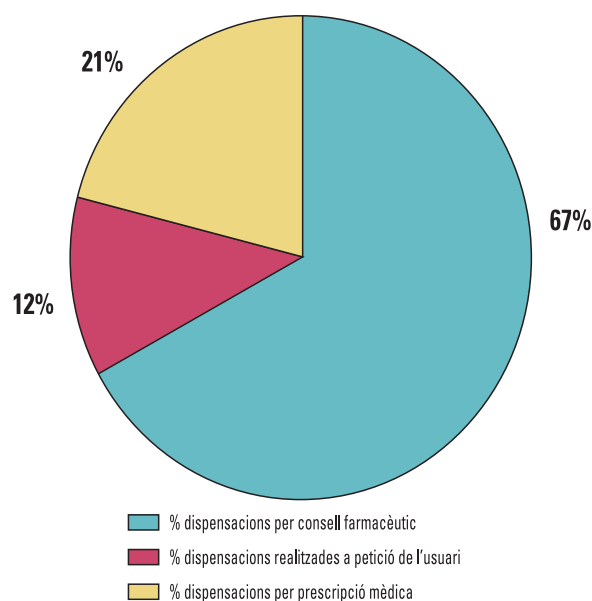
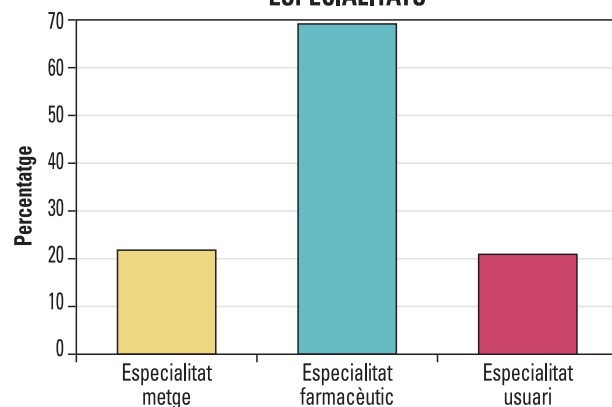
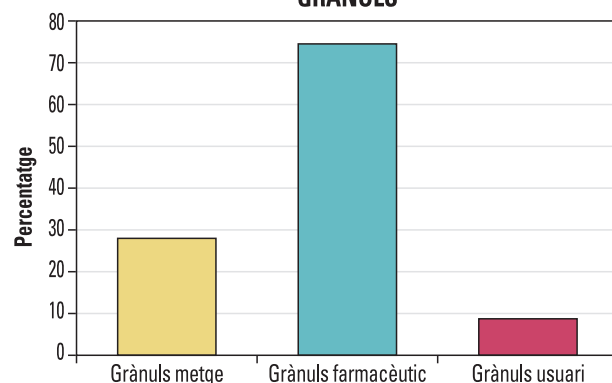


Figura 5.

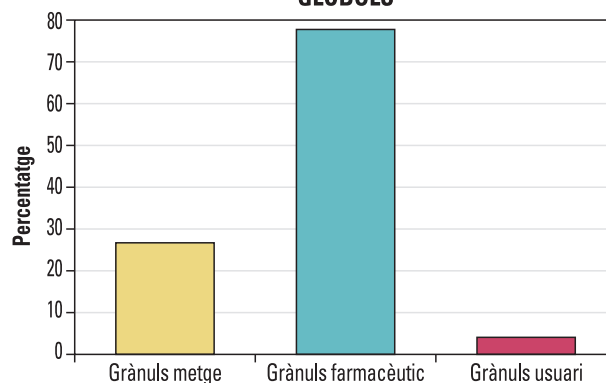
ESPECIALITATS



GRÀNULS



GLÒBULS



Figures 6.

Si analitzem la relació entre patologia i forma farmacèutica dispensada i veiem que gran part de les especialitats demandades són per a trastorns respiratoris i circulatoris (fig.7). També comprovem que la forma farmacèutica més dispensada és la de grànuls independentment de la patologia (fig. 8).

Atès que molt sovint la dispensació d'homeopatia requereix atenció farmacèutica, vam decidir fer una valoració del temps esmerçat en cada dispensació. Un cop feta aquesta operació constatem que gairebé el 80% de les dispensacions es duen a terme en menys de cinc minuts (fig. 9). Les patologies que requereixen més temps de dispensació són els trastorns urològics i els ginecològics (fig. 10).

RELACIÓ ENTRE PATOLOGIA I FORMA FARMACÈUTICA

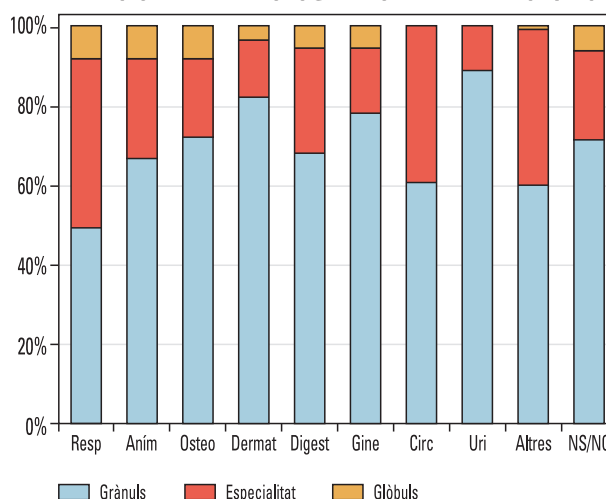


Figura 7.



Finalment, veiem que el farmacèutic especialista en homeopatia va haver d'intervenir en un 63% del total de dispensacions a la vista d'una falta d'informació de l'usuari per garantir el bon ús del medicament homeopàtic.

DISPENSACIONS HOMEOPÀTIQUES EN FUNCIÓ DE LA FORMA FARMACÈUTICA

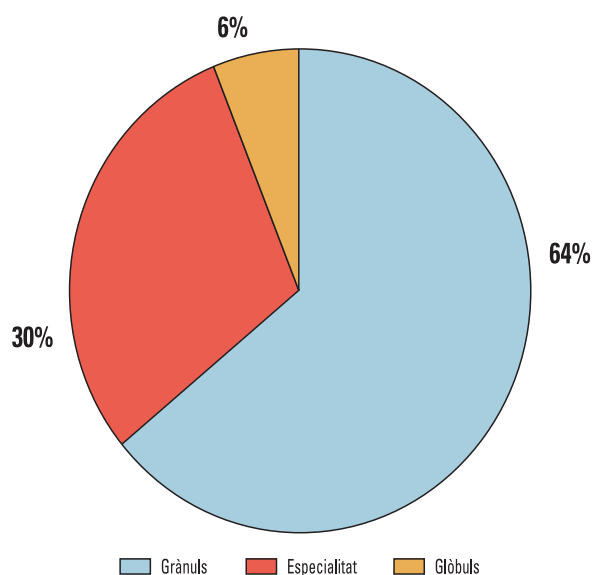


Figura 8.

TEMPS UTILITZAT EN DISPENSACIÓ

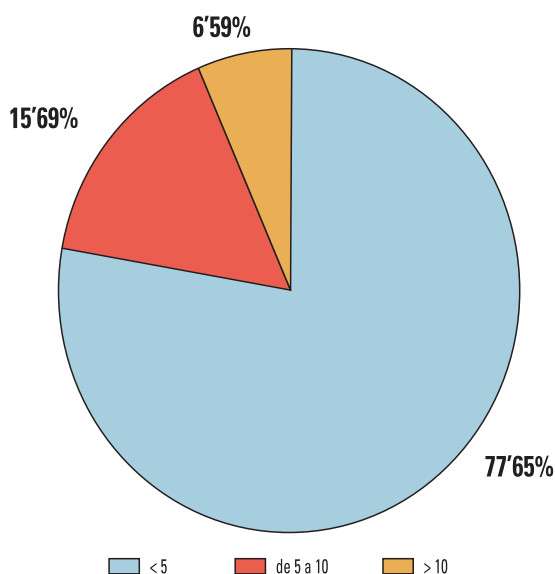


Figura 9.

RELACIÓ ENTRE PATOLOGIA I TEMPS EMPRAT

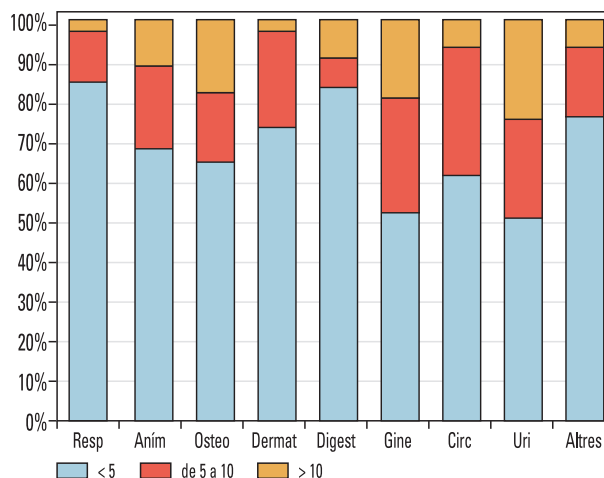


Figura 10.

CONCLUSIONS

El farmacèutic especialista en homeopatia és la persona indicada per fer atenció farmacèutica homeopàtica. La farmàcia amb un especialista en homeopatia pot oferir el servei d'atenció farmacèutica en aquesta orientació als usuaris. Les farmàcies especialistes en homeopatia tenen un gran potencial a l'hora de recomanar homeopatia ja que un 67% dels medicaments homeopàtics dispensats són per consell farmacèutic. La majoria d'aquestes dispensacions són perfectament viables quant a gestió del temps de l'oficina de farmàcia. L'atenció farmacèutica homeopàtica arriba a un 63% de les dispensacions davant d'una sospita de falta d'informació per part de l'usuari. Malgrat això, tan sols en un 6,59% de les dispensacions totals el temps invertit va ser superior a 10 minuts. Així, doncs, arribem a la conclusió que el paper del farmacèutic especialista en homeopatia a l'oficina de farmàcia és clau per al desenvolupament de l'homeopatia ja que moltes vegades la farmàcia és el primer esglaó de la xarxa sanitària.

BIBLIOGRAFIA

- D. Demarque, J. Jouanny, B. Poitevin, Y. Saint-Jean, *Farmacología y materia médica homeopática*, 1a edició espanyola-2006.
- J. Jouanny, J.-B. Crapanne, H. Dancer, J.-L. Masson, *Terapéutica homeopática. Tomo 1: posibilidades en patología aguda*, 3a edició.
- J. Jouanny, J.-B. Crapanne, H. Dancer, J.-L. Masson, *Terapéutica homeopática. Tomo 2: posibilidades en patología crónica*, 3a edició.
- J. Lamothe, *Homeopatía pediátrica*. 1a edició, novembre 2002.
- D. Grandgeorge, *Homeopatía para los casos agudos*. 1ª edició, 2005.
- E. Candegabe, *Materia médica comparada*, 1993, Buenos Aires.
- B. Vijnovsky, *Materia médica homeopática*.
- **Foro de atención farmacéutica**, Documento de Consenso, Gener 2008.

NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

- 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 han d'estar escrits en català.
- Vies de presentació:
correu electrònic a mgomez@cofb.net
en suport paper al Departament de Formació i Desenvolupament Professional, juntament amb una versió en suport informàtic.
- El text ha d'estar mecanografiat en fulls DIN-A4, 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, fax, e-mail per localitzar-lo, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui passar les galerades per fer-ne la revisió.

Pàgina de text:

- Numerades correlativament.
- Taules, gràfics i figures, al final del text de l'article, numerades, amb explicacions a peu de pàgina i un format uniforme.
La revista accepta fotografies que serveixin per a una millor comprensió de la part escrita.

Bibliografia:

- La bibliografia ha d'anar situada al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre que se cita en el treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

és a dir:

– Article estàndard

Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista abreujat. Any. Volum (número): pàgina inicial - pàgina final. Exemple: Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16): 606-12.

– Capítol de llibre

Autor/s. A: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final del capítol. Exemple: Mehta SJ. Dolor abdominal. A Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.

– Article d'Internet

Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista a Internet] any [data de consulta]; volum (número): [extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [consultable a Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible a:

<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html>

– Part d'una pàgina o web

Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a:

<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

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

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Antoine Baumé (1728, Senlis (Ile-de-France) - 1804, París)

El personatge. Fill d'un pròsper masover, als quinze anys començà a treballar en una farmàcia a Compiègne i dos anys més tard es traslladà a París on continuà l'aprenentatge amb Claude Joseph Geoffroy. Aquest, membre d'una famosa família de farmacèutics, li inculcà un gran interès per la farmàcia i la química. D'aquesta manera, el 1752 superà brillantment les proves davant del Gremi de Farmacèutics de París i rebé la qualificació de Mestre Farmacèutic.

El farmacèutic. Aquell mateix any, a París, obrí la primera de les quatre oficines de farmàcia que tingué al llarg de la seva vida. La més important fou la situada a la rue Coquillière, que comptava amb cinc laboratoris perfectament equipats per fabricar fàrmacs i productes químics. El 1775, publicà una llista de preus de 2.500 productes que oferia a l'engròs i al detall, entre els quals àcid clorhídric, sulfat sòdic i clorur amònic. També es dedicà a l'exportació i al disseny d'aparells con el famós areòmetre que duu el seu nom. El 1772, s'incorporà a l'Acadèmia de Ciències de París i conjuntament amb el seu amic Pierre Joseph Macquer (1718-1784), donà lliçons de química i farmàcia a l'Escole de Pharmacie i va fer nombrosos experiments referits a la fabricació de la porcellana. Publicà diversos llibres entre els quals destaquen *Elements de Pharmacie* (1769) i *Chimie expérimentale et raisonnée* (tres volums, 1773), nombroses memòries i articles sobre tintura de teixits, xapat de peces de rellotgeria, conservació del blat, extinció d'incendis, etc. Fou partidari de la doctrina química d'Ernst Georg Stahl (1660-1734) i s'oposà a la revolució química d'Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794), circumstància que li va fer guanyar no pocs opositors acèrrims.

La innovació. Va construir l'anomenat areòmetre Baumé, molt utilitzat en el mesurament de les concentracions de certes solucions (xarops, àcids, etc.), en el qual s'aplica l'anomenada escala Baumé en què cada element de la divisió correspon a un grau Baumé que se simbolitza amb B o Bé. El seu avantatge radica en el fet que permet avaluar la concentració de qualsevol solució amb la mateixa unitat i un mateix aparell. Actualment, encara està en ús en l'àmbit industrial, en el camp de la fabricació de cervesa, de vi, de la mel i els àcids concentrats, especialment.

met avaluar la concentració de qualsevol solució amb la mateixa unitat i un mateix aparell. Actualment, encara està en ús en l'àmbit industrial, en el camp de la fabricació de cervesa, de vi, de la mel i els àcids concentrats, especialment.

Per saber-ne més

– *Eléments de pharmacie théorique et pratique*. Ed. C.N. Guillon-d'Assas, 1795, 7a ed. 835 pàg.

J. Casas
SCHF



"Anvers de la medalla dedicada a Baumé, editada per la Medical Heritage Society (USA), pertanyent al set Medallion History of Pharmacy (1970)".

Hippolyte Mège - Mourière (Draguignan, 1817- París, 1880)

El personatge. Fill d'un mestre d'escola, el 1850 va afegir el cognom de la seva mare (Mourières) al patern. El 1861 va casar amb Elisabeth Bance amb qui havia tingut un fill, Hippolyte René. Va morir d'una malaltia de fetge i les seves restes descansen al cementiri Père-Lachaise.

El farmacèutic. Després de treballar com a assistent de farmàcia a Aix-en-Provence, es traslladà a París per finalitzar els estudis. El 1839 entrà com a farmacèutic intern a l'hospital Hôtel de Dieu. El 1840 obtenia una primera patent (tractament de la copaina, un antiveneri, amb àcid nítric) però a poc a poc es decanta per la química, la indústria i la tecnologia, s'interessa pel desenvolupament i la millora dels processos de diferents productes i a partir de 1852, per temes d'alimentació i dietètica.

La innovació. Les innovacions que devem a Mège-Mourières són molt nombroses (conserves, producte elaborat amb sal marina, processos de panificació, vins escumosos, pastilles efervescents, dessecació de vegetals, sucre, pasta de paper, utilització d'ou en l'adob de pell, etc.), però sens dubte el més destacat fou el de la preparació d'un substitut de la mantega. Va observar que les vaques sotmeses a dieta si bé experimentaven una disminució de pes i de producció de llet, aquesta mantenia el mateix contingut en mantega que abans. Tot partint dels coneixements i les aportacions (àcid margàric) de Chevreul (també farmacèutic), va concloure que mentre l'"estearina" del teixit adipós s'utilitzava per a la combustió, l'"oleomargarina" era utilitzada per a la glàndula mamària i, gràcies a l'acció de la pepsina, es transformava en "oleomargarina butirosa", és a dir, en mantega. Aleshores, i a partir d'aquest raonament, els seu objectiu va ser intentar reproduir aquest procés, a partir del seu. El procés que va idear consistia en la preparació del greix i la mescla posterior amb llet i aigua en la qual s'havia macerat glàndula mamària de vaca i afegit orellana. El 1869 va obtenir una patent i el reconeixement de Napoleó III. Havia nascut un nou producte: la margarina, oleomargarina, "buterina" o "dutch butter". El 1871 va vendre la patent a Jurgens que després va formar part de Margarine

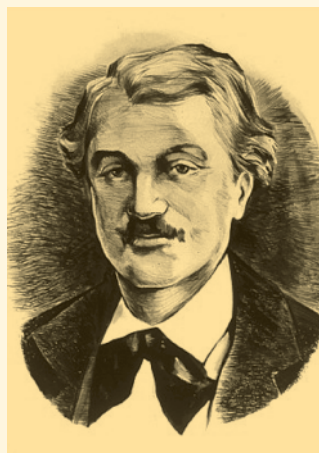
Unie i, més tard, va unir-se; amb Lever Brothers per donar lloc a Unilever. El 1873 també va patentar el procediment als Estats Units, on el producte hauria de ser objecte de grans batalles de tipus comercial ("guerra de la margarina").

Per saber-ne més

– Girard Ch., de Brevans J. (1889) La margarine et la beurre artificiel. Librairie J.B. Baillière et fils. Paris.

J. Boatella

Universitat de Barcelona



Secció oberta als vostres suggeriments i col·laboracions (schf@wanadoo.es)

ARCO 2011

M. RAMONEDA

Pintora i llicenciada en arts plàstiques

AR
CO
ma
drid_

■ ARCO, la fira d'art més important de l'Estat i una de les més valorades i de renom internacional, ha inaugurat enguany la nova edició festejant el trentè aniversari.

Organitzada per IFEMA, Arco 2011, va obrir les portes el 16 de febrer passat amb una atractiva aposta pels mitjans audiovisuals. La mostra ofería un sistema d'aplicació gratuïta per *smartphones* i tauletes als visitants que facilitava planificar la visita pels diversos recintes a gust de cadascú.

Al llarg de quatre dies, 197 galeries de vint-i-sis països, el mateix comitè organitzador, prestigiosos professionals d'arreu del món, artistes i intel·lectuals, han protagonitzat un seguit d'activitats i taules rodones en les quals es debatien temes crucials per a l'art contemporani com cercar noves



Muntatge, ©Salva López



formules per fomentar el col·leccionisme públic i privat, estimular nous compradors i aconseguir implicar les institucions en l'empresa d'ampliar les col·leccions pròpies amb l'adquisició de noves peces. També per potenciar les vendes d'aquests dies, Arco posà al servei de persones aficionades el programa *First Collector*, un servei d'assessoria d'inversió en art.

Un compromís de la Fira ha estat promoure el primer trimestre de l'any cursos formatius d'iniciació a l'art contemporani, duts a terme en diverses entitats del territori nacional, per exemple al MACBA de Barcelona, amb la finalitat d'atansar a la gent els nous llenguatges que comporten les actuals pràctiques i manifestacions artístiques i despertar interès.



Eugenio Merino, *Victory or Death*, 2010 ADN Galería, ©Eugenio Merino



Antonio López, ©César Merino

Coincidint amb l'Any dual Rússia-Espanya, que aplega més de 300 projectes d'ambdós països per acostar les dues cultures, Arco l'ha convidat com a país d'honor. A finals del XIX i començaments del XX, Rússia va ser un dels pilars de les avantguardes més modernes i influents de l'art contemporani universal. La comissaria Daria Pyrquina ha estat la responsable del programa *Focus Rusia* amb la selecció de vuit galeries d'art que per primer cop s'entrellaçaren amb les altres sales per crear una millor interacció.

Les novetats de la Fira han estat la creació de les seccions *Solo Projects: Focus Latinoamérica*, dedicada a artistes emergents iberoamericans i el programa *Opening: Jovenes Galerías Europeas*, dinou sales d'exposicions de diversos punts d'Europa amb una antiguitat inferior als vuit anys i novetat també la suma de empreses noves en la adjudicació de premis que organitza la mostra.

Més de 150.000 visitants han passat per Arco 2011 i hi ha pogut veure des de les avantguardes històriques fins a l'art més actual, especialment han visitat la magnífica exposició organitzada amb motiu del trentè aniversari, coordinada per Andrés Mengs i la col·laboració del Ministeri de Cultura, que dibuixa la llarga i dilatada trajectòria que consolida la Fira com una de les plataformes internacionals més importants i com un escenari emergent de l'art contemporani.

MGOF

MÀSTER EN GESTIÓ DE L'OFICINA DE FARMÀCIA

2010/2011

V i e d i c i ó


COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

Millori la gestió i obtingui més rendibilitat

Adreçat a titulars d'oficina de farmàcia

3 MÒDULS

El farmacèutic com a director de marketing
El farmacèutic com a director de recursos humans
El farmacèutic com a director financer

8 SEMINARIS

Compres, estocs i logística
Fitness mental
Gestió de qualitat
Higiene postural
La tecnologia com a eina de gestió
Legislació
Xarxes de farmàcies
Gestió per categories

6 HABILITATS DIRECTIVES

Comunicació
Gestió del temps
Lideratge
Motivació
Negociació
Tècniques de venda

Informació: Tel. 93 244 07 13 formacio@cofb.net www.cofb.cat



**Des de sempre al Col·legi
hi trobes la millor formació**



Al Col·legi de farmacèutics ara més!

més formació en serveis professionals

més cursos on-line

més cursos en l'àrea de tècnics i auxiliars de farmàcia

més empreses adherides al conveni d'agrupació d'empreses

més formació en gestió

i més a prop teu