CIRCULAR FARMACÈUTICA

vol. 70 nº3 tercer trimestre 2012

Prevenció tromboembolisme:
nous anticoagulants orals

Intoxicació per bolets:
Amanita Phalloides

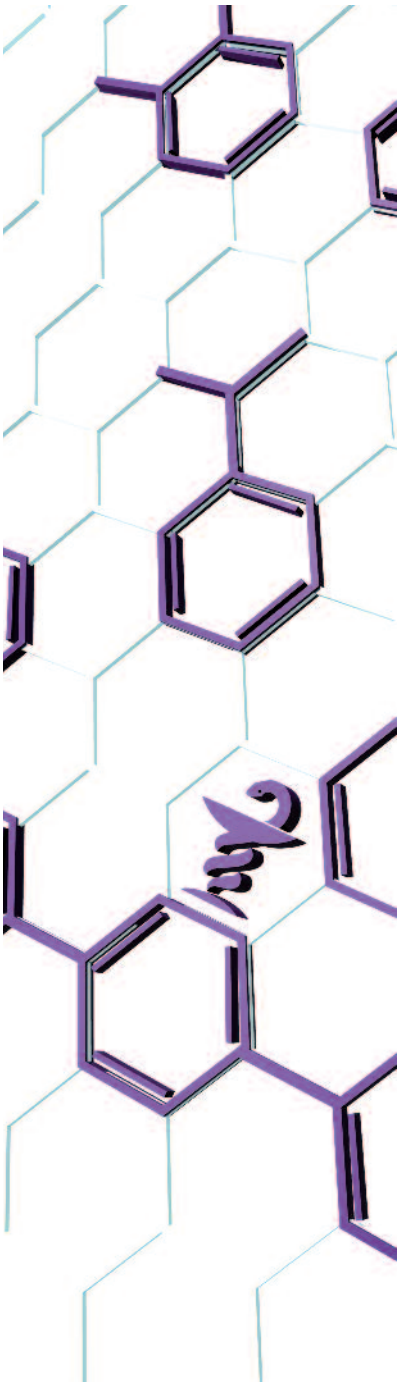
En profunditat:
infecció per Clostridium Difficille

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com

... i molt més

SUMARI



EDITORIAL 4

T. Casasín

FARMACOTERÀPIA

Nous anticoagulants orals per a la prevenció i el tractament de processos tromboembòlics 5
A. Coma, C. Alerany, C. Ibáñez

Espigolant 17
N. Casamitjana

Hipertensió pulmonar: Classificació, diagnòstic i tractament 19
M. Gasol, N. Padullés, D. Comas, J.M. Llop

FARMASSISTÈNCIA

Revisió de la intoxicació per Amanita Phalloides 27
M. Colls, L. Pastó

Infecció per *Clostridium difficile* 30
M. Javaloyas

PLANTES MEDICINALS

Estudi inicial d'el patró d'utilització de plantes medicinals durant l'embaràs 35
E. Nogué, P. Modamio, C. Gamundi, C.F. Lastra, E.L. Mariño

Fitoteràpia i homeopatia, què en saben els nostres pacients 39
M.J. Alonso

INNOVADORS

Farmacèutics innovadors 48
X. Sorní, R. Codony

VADEMÈCUM CULTURAL

Amics dels museus de Catalunya 49
M. Ramoneda

Vol. 70, núm. 3, juliol-setembre 2012. **Director i Director científic:** Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Francesc Llambí Mateos, Mercè Barau Germes, Marian Carretero Colomer, Josep Manel Llop Talaverón, Xavier Prat Borrell, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Núria Bosch Sagrera, Montserrat Amorós Sedó, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, M. José Alonso Osorio, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **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, Elisabeth Ardèvol Ferrer, Carlos Berga Martí, Ramon Bonet Miralbés, Rafael Borràs Vives, Alfons del Pozo Carrascosa, Marian Carretero Colomer, Montserrat Boada Solsona, M. Assumpció Roset Elias, M. Pilar Gascón Lecha, Antoni Brugueras Bonet, Mayte Pérez Rodriguez, 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

Compartir l'eficiència

A dia d'avui, la farmàcia catalana està passant el pitjor moment econòmic dels últims anys o, al menys, dels que recordem.

L'ofec econòmic que pateix d'una banda per la retallada de preus que els medicaments han anat sofrint continuadament en els darrers anys i de l'altra per l'incompliment del CatSalut en el pagament de la factura de la farmàcia, que correspon a la sanitat pública i que suposa el 80% dels ingressos, han estat les principals causes afegides a l'endeutament que ja patien prèviament algunes farmàcies. Igualment el món de la farmàcia hospitalària està rebent retallades mai vistes en el seu pressupost i en el compliment de la despesa màxima assumible (DMA) en la medicació hospitalària de dispensació ambulatòria (MHDA). Enguany, aquest pressupost suposa el 80% de la despesa en medicaments als hospitals i ha sofert taxes de creixement del 10-20% des de l'any 2000 i s'ha desaccelerat significativament en els darrers 2 o 3 anys degut, bàsicament, a dificultats pressupostàries.

Davant d'aquesta situació, ha calgut reaccionar i implantar estratègies i aliances entre diferents serveis de farmàcia de cara a millorar l'eficiència en les nostres activitats i actuacions farmacèutiques. Així, durant el mes d'octubre es va celebrar la vint-i-dosena jornada dels serveis de farmàcia dels hospitals comarcals de Catalunya amb un títol immillorable en la situació actual: "L'estratègia de les aliances en els serveis de farmàcia". Aquestes jornades van ser bàsicament pràctiques i la conferència inaugural tractà sobre les coalicions de futur en la farmàcia hospitalària. Posteriorment vam gaudir d'una primera taula on s'exposaren alguns temes claus on ja s'ha actuat col·laborativament: xarxa d'antídots a Catalunya i gestió de la intoxicació, model d'aliances de l'ICO: xarxa oncològica territorial i Guia Farmacoterapèutica compartida amb l'Institut Català de la Salut. Posteriorment es realitzà una nova taula rodona sobre altres experiències compartides en diferents hospitals comarcals o territoris referents a docència, selecció de medicaments, gestió del coneixement, seguiment d'atenció farmacèutica a pacients externs, logística de compres, compartiment d'activitats farmacèutiques.

Aquesta interrelació entre hospitals és bàsica per intentar millorar i donar eficiència a activitats que tots nosaltres fem però que compartides guanyen valor. De la mateixa manera que és possible, amb moltes dificultats, en l'àmbit hospitalari, també ha de ser possible i necessari que aquestes estratègies compartides es puguin dur a terme en el món de la farmàcia comunitària amb la col·laboració, si és possible, del farmacèutic d'atenció primària i també del d'hospital.

Els moments actuals tan complicats, són molt difícils de canviar ràpidament però han de ser una oportunitat per canviar la nostra activitat diària i intentar compartir esforços per tal de millorar l'eficiència en la tasca assistencial del dia a dia.

Tomàs Casasín

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 97

NOUS ANTICOAGULANTS ORALS PER A LA PREVENCIÓ I EL TRACTAMENT DE PROCESSOS TROMBOEMBÒLICS

A. COMA[2], C. ALERANY[1], C. IBÁÑEZ[2]

[1]Farmacèutica, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, [2]Farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona

Recentment s'han comercialitzat nous fàrmacs anticoagulants orals (ACO) i se n'estan ampliant les indicacions. En aquest article revisem les característiques i les recomanacions actuals d'ús en les diferents indicacions.

Cascada de la coagulació

La coagulació és un mecanisme que té dues funcions que s'han de mantenir en equilibri. En cas que hi hagi una lesió en el sistema vascular es posen en funcionament els mecanismes de l'hemostàsia o cascada de coagulació que propicien l'aparició d'un coàgul a l'interior del sistema vascular i eviten una hemorràgia. Cal, però, que els coàguls que es poden formar al sistema vascular amb finalitat no reparadora, es puguin destruir (procés de fibrinòlisi) i no crear obstruccions (embòlia) que impedeixin la circulació del corrent sanguini en un moment determinat.

La coagulació és un procés regulat per mitjà d'una cascada enzimàtica composta per diferents factors de coagulació de manera que la forma activada d'un factor catalitza l'activació del següent. Com a conseqüència hi ha una activació en forma de cascada que acaba activant la trombina (IIa), capaç de transformar el fibrinogen (I) que està en el corrent sanguini en fibrina (Ia) i forma el coàgul tal com es pot veure en la figura 1.

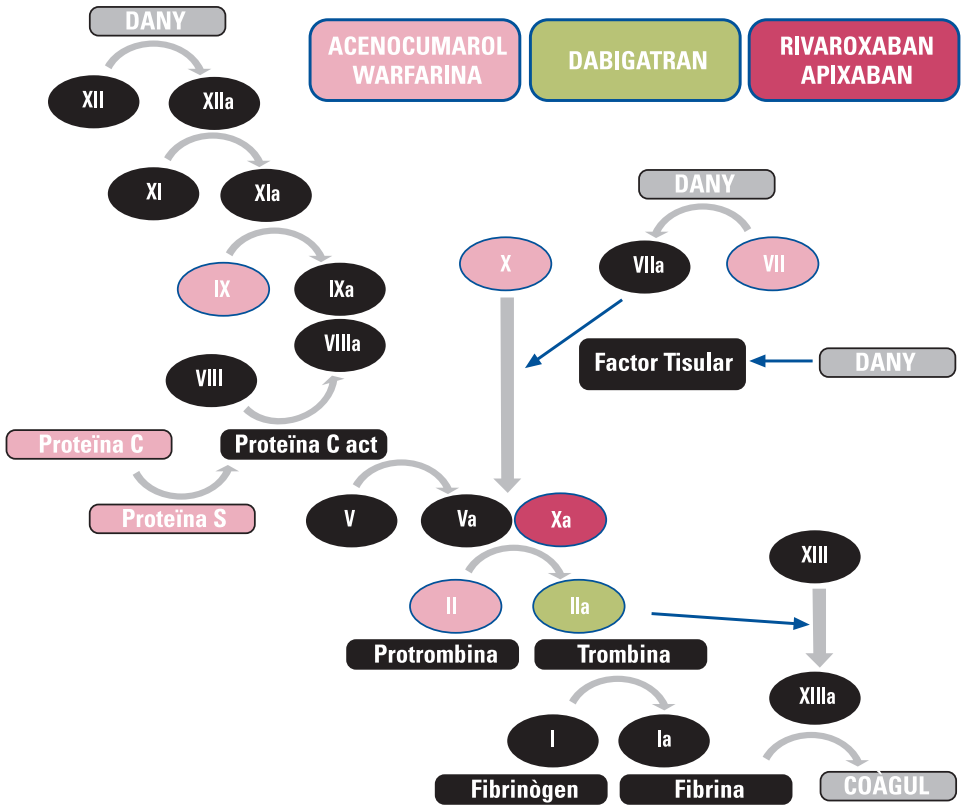


Figura 1. Nivells de la cascada de coagulació on actuen els diferents ACO

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 98

Els diferents anticoagulants actuen sobre punts diferents de la cascada de coagulació i d'aquesta manera eviten el risc de tromboembolisme associat a diferents situacions clíniques i/o patologies. La figura 1 mostra en quin nivell actua cada un.

FÀRMACS ANTICOAGULANTS ORALS

Els anticoagulants orals comercialitzats actualment els podem classificar en:

- Antagonistes de la vitamina K: acenocumarol i warfarina
- Inhibidors directes del factor Xa: dabigatran
- Inhibidors directes de la trombina (IIa): rivaroxaban i apixaban

Antagonistes de la vitamina K (acenocumarol i warfarina)

Els anticoagulants orals clàssics i utilitzats des de fa molts anys són els antagonistes de la vitamina K (AVK). El més utilitzat en el nostre país és l'acenocumarol[1] en canvi, en els països anglosaxons és la warfarina[2].

Tots dos són derivats de la cumarina i fan el seu efecte per inhibició de l'enzim epòxid reductasa que redueix l'activació dels factors de la coagulació vitamina k-dependent (factors II, VII, IX i X, i també de les proteïnes C i S (figura 1).

La taula 1 aplega les principals característiques farmacocinètiques dels diferents ACO. La diferència principal entre acenocumarol i warfarina és la semivida d'eliminació, més llarga en la segona. Aquest aspecte cal tenir-lo en compte en cas de necessitat de retirar el medicament en un moment donat com, per exemple, una intervenció quirúrgica.

Els dos fàrmacs tenen un marge terapèutic estret. A causa de la variabilitat interindividual que presenten no es pot establir una correlació entre la dosi, les concentracions plasmàtiques i el nivell de coagulació. La variabilitat interindividual es deu a l'alta metabolització mitjançant el citocrom P4502C9 que té una alta variabilitat genètica. La sensibilitat al fàrmac també pot variar en un mateix individu al llarg del temps. Tot això fa que sigui necessari comprovar el nivell de coagulació periòdicament mitjançant la ràtio internacional normalitzada (INR) i ajustar la dosi segons el resultat.

Com a principal tret diferenciador el tractament amb AVK presenta l'elevat nombre d'interaccions i la necessitat de fer un seguiment estret de l'INR

Quan es decideix iniciar un tractament amb AVK al principi cal administrar simultàniament una heparina durant aproximadament 4-5 dies fins que els valors de l'INR estiguin en el rang terapèutic que s'ha determinat. Per les característiques que hem comentat d'aquests fàrmacs la dosi és individualitzada. Segons les condicions clíniques del pacient cal anar en compte amb l'inici del tractament ja que poden ser necessàries dosis inferiors, especialment en la gent gran. La dosi de manteniment dependrà dels valors d'INR de seguiment i s'haurà de prendre un cop al dia, separat dels àpats i a la mateixa hora.

Les contraindicacions dels AVK s'han de valorar tenint en compte el balanç benefici/risc, d'acord amb les característiques mèdiques, socials i comunitàries de cada pacient. S'han descrit contraindicacions relatives que cal valorar segons la necessitat d'anticoagulació del pacient i contraindicacions absolutes que són[3]:

– Diàtesis hemorràgiques greus
– Processos hemorràgics actius
– Hipertensió arterial greu no controlable
– Primer trimestre de la gestació a causa del risc de malformacions

Un dels aspectes importants dels AVK és l'alt nombre d'interaccions amb altres fàrmacs. Tanmateix, cal tenir en compte que, en el cas de fàrmacs d'ús crònic, la dosi dels AVK s'ajusta a la presència d'aquests, per tant, es poden prescriure encara que hi interaccionin. Com a norma, si no hi ha evidència que els fàrmacs prescrits interaccionen amb els AVK, es recomana un control més estricte de l'INR amb una primera avaluació als 7-10 dies de començar el tractament. De manera general, no són recomanables productes de "teràpies complementàries", en especial d'herboristeria, a causa del risc d'interacció, de vegades difícil o impossible d'establir.[3] La taula 2 recull

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 99

Taula 1. Característiques farmacocinètiques dels diferents ACO

	AVK	DABIGATRAN	RIVAROXAVAN	APIXABAN
Dosi inici	**Acenocumarol:** 1-3mg/dia **Warfarina:** 2-5mg/dia	**Cirurgia :** 110mg / dia 1-4 hores després	**Cirurgia:** 10mg/dia 6-10 hores després. **TEV i TEP:** 15 mg / 2c dia els primers 21 dies.	**Cirurgia:** 2,5mg / 2c dia 12-24 hores després.
Dosi manteniment	1 dosi al dia. Ajustada segons INR Separat dels àpats	**Cirurgia :** 220mg / dia **FA :** 150mg / 2c dia Independent àpats	**Cirurgia :** 10mg / dia **FA :** 20mg / dia **TEV i TEP:** 15mg /2c dia fins dia 21. Després 20mg / dia. Independent àpats	**Cirurgia:** 2,5mg / 2c dia **FA :** 5mg / 2c dia Independent àpats
Biodisponibilitat oral	Acenocumarol: 60% Warfarina: 90%-100%	5-6%	80% - 100%	50%
Cmax (hores)	Acenocumarol: 1-3 Warfarina: 1- 9	0,5- 2	2 - 4	3-4
Semivida (hores)	Acenocumarol: 8-11 Warfarina: 30-48	12 – 14	7 – 11	12
Unió a proteïnes	Acenocumarol: 99% Warfarina: 97%	34%- 35%	92% - 95%	87%
Variabilitat interindividual	Alta	Baixa	Moderada	Moderada
Principal mecanisme d'interacció	citocrom P4502C9	glicoproteïna-P	P450 (CYP3A4) i glicoproteïna-P	
Excreció renal	Acenocumarol: 60% Warfarina: gairebé tota hepàtica	80- 85%	33%	27%
Edat avançada	Cal ajustar dosi	Cal ajustar dosi	No cal ajustar dosi	No cal ajustar dosi
Insuficiència renal (IR)	Cal ajustar dosi en IR lleu i moderada Contraindicat en IR greu	IR lleu i moderada: ajustar dosi a 110mg Contraindicat en IR greu	IR moderada i greu: ajustar dosi a 15mg	No cal ajustar dosi Contraindicat en IR greu
Insuficiència hepàtica (IH)	Contraindicat en IH greu	Contraindicat en IH greu	Contraindicat en hepatopatia associada a coagulopatia	Contraindicat en hepatopatia associada a coagulopatia

les principals interaccions descrites amb els AVK. També s'han descrit tota una sèrie de fàrmacs però que no presenten una interacció rellevant[3].

Els antiagregants plaquetaris no interfereixen en l'INR, però poden augmentar el risc hemorràgic, motiu per la qual només s'han d'associar si els criteris clínics com ara stents coronaris, ho exigeixen. De vegades, els pacients que necessiten rebre AVK també presenten indicació de doble antiagregació amb AAS + clopidogrel. A causa de l'alta freqüència de complicacions hemorràgiques amb la triple teràpia, cal retirar almenys un antiagregant el més aviat possible[3].

Ràtio internacional normalitzada (INR) i control de la coagulació

La prova de laboratori que s'utilitza per ajustar la dosi dels AVK és l'INR. És el quocient entre el temps

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 100

Taula 2. Interaccions dels fàrmacs anticoagulants antagonistes de la vitamina K

Fàrmacs que hi interaccionen amb més constància i intensitat	Fàrmacs que hi interaccionen de manera inconstant o habitualment amb menys intensitat	Productes d'herboristeria
Requereixen un control acurat i freqüent del tractament anticoagulant. Si hi ha una alternativa terapèutica es recomana emprar-la.	Requereixen augmentar la vigilància del tractament anticoagulant, especialment durant les primeres setmanes d'administració, i reduir l'espai de temps entre controls.	No es recomanen. Cal informar els pacients del risc potencial d'utilitzar-los i de la necessitat de comunicar al metge abans d'iniciar qualsevol tractament d'aquest tipus.
Potenciadors de l'efecte Analgèsics i antiinflamatoris AAS (en dosi de 500 mg o més). augmenta el risc de sagnia Antimicrobians i antiparasitaris Cotrimoxazole (sulfametoxazole + trimetoprim) Tetraciclines (tetraciclina, doxiciclina) Imidazoles (metronidazole, ketoconazole, ornidazole) Levofloxacina Hipolipemiants: fibrats (bezafibrat, fenofibrat), amb un efecte generalment tardà Altres Amiodarona, amb un efecte tardà	***Potenciadors de l'efecte*** Analgèsics i antiinflamatoris Sulfinpirazona, indometacina naproxèn, dipirona (metamizole) piroxicam i similars Antimicrobians i antiparasitaris Macròlids, Ciprofloxacina Isoniazida, Clindamicina Moxifloxacina, Eritromicina Hipolipemiants Simvastatina i ocasionalment altres Psicofàrmacs Antidepressius tricíclics (imipramina) ISRS Clorpromazina Diversos Clorpropamida i altres sulfonilurees omeprazole, lansoprazole, tiroxina, tamoxifèn, disulfiram	***Potenciadors de l'efecte*** Boldo (*Peumus boldus*) Quilinggao (combinació d'herbes d'origen xinès) Sàlvia (*Salvia miltiorrhiza*) Aranja (*Citrus paradisi*) Nabiu vermell (*Vaccinium macrocarpon*)
Inhibidors de l'efecte Rifampicina Barbitúrics Fenitoïna Colestiramina, colestipol Carbamazepina Fàrmacs que aporten vitamina K	***Inhibidors de l'efecte*** Aminoglutetimida Ciclosporina A Ticlopidina Ritonavir	***Inhibidors de l'efecte*** Ginseng (*Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*) Te verd (*Camellia sinensis*) Pericó (*Hypericum perforatum*)

de tromboplastina del plasma del pacient i el temps de tromboplastina normal, elevat a l'índex de sensibilitat internacional (ISI), determinat pel mètode de l'OMS per a la tromboplastina de referència. L'INR és una manera de mesurar el que tarda la sang a coagular-se. Com més temps tarda, més elevada és l'INR i, per tant, més risc d'hemorràgia.

El nivell de coagulació apropiat per a cada pacient el determina la malaltia. Per tant, és important mantenir els valors de l'INR dintre dels marges establerts. El marge terapèutic òptim se situa, generalment, entre valors d'INR de 2,0 - 3,0. En alguns casos, es poden necessitar nivells més alts, de fins a 4,5. Dintre d'aquest marge la majoria de pacients no presenten risc d'hemorràgia ni de trombosi.[1,3]

A l'inici del tractament, els controls de la coagulació són més freqüents i a mesura que els nivells s'estabilitzen, es van espaiant. Al principi es recomanen cada 24h fins a estabilització de la dosi de manteniment. Després, un cop a la setmana fins al primer mes i després un cop al mes durant la resta del tractament.[2] L'any 2011 va sortir publicat un estudi que avaluava l'efectivitat i la seguretat d'ampliar aquest interval de determinació de l'INR, cosa que facilitaria l'ús d'aquests fàrmacs. Es van incloure pacients amb tractament estabilitzat durant sis mesos amb warfari-

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 101

L'edat i la funció renal determinen la seguretat del dabigatran

na i se'ls va aleatoritzar per fer controls d'INR cada quatre o cada dotze setmanes. Els resultats van mostrat que la proporció de pacients en l'interval INR o amb efectes adversos no va ser diferent entre els dos grups.[4] Actualment, ja es recomana que en pacients amb nivells d'INR estables els controls es podrien fer cada tres mesos.[5]

S'han publicat diferents metanàlisis[6,7], que mostren que l'autocontrol de la anticoagulació oral redueix el risc de malaltia tromboembòlica (MTE) fins al 50%.[7] En algun cas també la mortalitat associada a MTE[6] però en cap cas el d'hemorràgia greu. També s'evidencia que l'autocontrol de l'anticoagulació està estès de manera molt diferent segons els països.[7] Actualment, només està recomanat en pacients amb motivació i competència per responsabilitzar-se dels autocontrols i els ajustaments de dosi.[5]

Un estudi va comparar l'estabilitat terapèutica i el risc hemorràgic de l'acenocumarol i la warfarina en dos grups de 120 pacients cada un amb indicació per fibril·lació auricular (FA) i tractament durant un any amb un objectiu d'INR=2-3. En els resultats no es van veure diferències estadísticament significatives entre els dos fàrmacs tot i que els pacients tractats amb acenocumarol tenien un risc més gran d'arribar a INR ≥ 6 i, per tant, de risc hemorràgic. En ambdós fàrmacs l'INR estava dins del marge terapèutic en un 63-65% de les visites i fins i tot en un 20-30% dels pacients ho va estar en el 75% de les visites.[8] Es considera un bon control de l'INR quan, amb tractament estabilitzat durant sis mesos, el percentatge de temps en rang terapèutic (TRT) sigui superior al 60%, calculat pel mètode de Rosendaal[9] o quan el percentatge de valors d'INR dins del rang terapèutic sigui superior al 60%.[3]

Antídot

Davant d'un efecte advers hemorràgic greu els factors de coagulació es poden recuperar administrant plasma fresc o concentrat de protrombina. D'altra banda, la vitamina K1 pot antagonitzar l'efecte inhibidor de l'acenocumarol sobre els factors de coagulació dependents de la vitamina K en 3-5 hores. La dosi dependrà de la gravetat de l'hemorràgia. En casos d'hemorràgies clínicament no significatives com un sagnat nasal o hematomes aïllats, n'hi ha prou de reduir la dosi un temps.[1]

Inhibidors directes del factor Xa (dabigatran)

El primer fàrmac d'aquesta família que es va comercialitzar va ser el ximelagatran però l'any 2006 l'Agència Europea del Medicament (EMA) el va retirar per aparició de quadres greus d'hepatoxicitat.[10] Posteriorment, el 2008 va ser comercialitzat el dabigatran.[11]

El dabigatran etexilat és un profàrmac que s'absorbeix ràpidament i es transforma en dabigatran, un potent inhibidor directe de la trombina, competitiu i reversible. Tot i la baixa disponibilitat oral, presenta poca variabilitat interindividual i hi ha una relació clara entre la concentració de dabigatran en plasma i l'efecte anticoagulant. La taula 1 en recull les característiques principals.

L'excreció és principalment renal i de forma inalterada i això fa que la funció renal del pacient determini de forma important la seguretat del fàrmac. No té un metabolisme hepàtic pel citocrom P450 i això permet que no presenti tants problemes d'interacció amb altres fàrmacs com els AVK però a causa de la interacció amb els fàrmacs que afecten la glicoproteïna-P encara en té d'importants i fa que estigui contraindicat en pacients amb ús concomitant dels inhibidors de la glicoproteïna-P següents: ketoconazole per via sistèmica, ciclosporina, itraconazole i tacrolimus.

La dosi administrada és diferent segons la indicació, l'edat del pacient i la funció renal d'aquest. Fa poc l'agència danesa del medicament va publicar una nota per recordar als professionals la necessitat d'ajustar la dosis en pacients d'edat avançada ja que havien vist que aproximadament un 10% de més grans de 80 anys rebien dosis per sobre de la indicada.[12]

Els efectes adversos més freqüents són: dispèpsia, nàusees, vòmits, febre i restrenyiment. L'estudi RELY que el compara amb warfarina, mostra diferències en la taxa d'hemorràgia greu segons la dosi i no evidencia més risc d'hepatotoxicitat. Per altra banda, els pacients tractats amb dabigatran van presentar una taxa més elevada d'infart de miocardi (IAM) i d'efectes gastrointestinals.[13,14]

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 102

L'EMA ha reportat 256 casos d'hemorràgia mortal a tot el món.[15] En conseqüència, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), fins al juliol 2012 va publicar una nota informativa amb les següents recomanacions de vigilància de la funció renal:[16]

- Abans d'iniciar el tractament cal avaluar la funció renal en tots els pacients.
- Durant el tractament, cal avaluar la funció renal en determinades situacions clíniques quan se sospiti que aquesta podria disminuir o deteriorar-se (hipovolèmia, deshidratació, ús concomitant d'altres fàrmacs que poden alterar la funció renal).
- En pacients de més de 75 anys o amb insuficiència renal moderada o lleu, s'ha d'avaluar la funció renal almenys una vegada a l'any.

Pel que fa a la taxa més elevada d'IAM en els pacients amb dabigatran comparats a warfarina sembla que una metanàlisi de més de 30.000 pacients en tractament amb dabigatran confirma un augment del risc d'IAM o de síndrome coronària aguda (SCA) en els pacients en tractament amb dabigatran en comparació amb els controls.[17]

No hi ha estudis que comparin directament els nous ACO

Tots aquests aspectes han fet que, finalment, el Sistema Nacional de Salut decidís requerir visat per prescriure i dispensar dabigatran.[18]

Per acabar, la falta d'antídot és un dels principals problemes de seguretat del dabigatran comparats amb els AVK i en alguns casos d'hemorràgia ha portat el pacient a la mort. Actualment, l'única opció per revertir l'efecte del fàrmac és la diàlisi d'urgència.[19] Un altre problema que també comporta inseguretat és no disposar d'una prova de laboratori per determinar la intensitat de l'efecte anticoagulant.[14]

La taula 3 aplega els principals avantatges i inconvenients dels nous ACO comparats amb els AVK.

***Inhibidors directes de la trombina (IIa)* (rivaroxaban i apixaban)**

Actualment, tenim dos fàrmacs comercialitzats amb aquest mecanisme d'acció. Són inhibidors directes del factor Xa altament selectius, potents i reversibles. [20, 21]

Taula 3. Avantatges dels tractaments amb AVK i amb els nous ACO (adaptació [33])

Avantatges potencials dels AVK sobre el nous ACO
Més facilitat en el maneig del sagnat greu que pot revertir ràpidament amb vitamina K i concentrat de complex de protrombina
El monitoratge de l'INR permet avaluar el grau de compliment del tractament
La semivida de la warfarina és més llarga, de manera que en cas d'oblit de presa, el pacient estaria menys temps sense anticoagulació
La taxa de sagnat gastrointestinal i de molèsties gastrointestinals és inferior en els pacients tractats amb warfarina en comparació dels ACO nous
No es coneix el perfil complet de seguretat dels nous ACO
El coneixement sobre l'ús dels nous ACO en determinats grups de pacients (obesitat, insuficiència renal o hepàtica, embaràs) és limitat
Els AVK s'han utilitzat en clínica durant 60 anys amb efectivitat àmpliament demostrada
Avantatges potencials dels nous ACO sobre els AVK
No hi ha necessitat de monitoratge de l'INR (en tot cas, seria recomanable un seguiment clínic del pacient anticoagulat amb els nous ACO)
La dosificació i posologia són més senzilles. Rivaroxaban, 1 cop al dia. Dabigatran i apixaban, 2 cops al dia
S'aconsegueix una anticoagulació més estable, sense tanta variabilitat interindividual i intraindividual
Menor potencial d'interaccions amb fàrmacs i aliments
Ràpid inici d'acció (2-4 hores) i no cal iniciar tractament juntament amb heparina
Ràpida finalització dels efectes (24-48h post dosi)

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 103

Els AVK encara són d'elecció en pacients amb un risc moderat o alt d'AVC i amb bon control de l'INR

A diferència del dabigatran no necessiten ajustament de dosi amb l'edat ni en IR lleu tot i que sí en la moderada i greu. La seva excreció renal és menor i sembla que poden presentar menys problemes de seguretat relacionats.

Els efectes adversos més freqüents són: augment dels enzims hepàtics, anèmia, nàusees i hemorràgia i les contraindicacions inherents són hepatopatia associada a coagulopatia i a risc rellevant d'hemorràgia i hemorràgia activa. No tenen tantes interaccions com els AVK però cal anar amb precaució amb l'ús concomitant de fàrmacs que actuen sobre citocrom P450 (CYP3A4) i de la P-glicoproteïna (P-gp). En són inhibidors: antimicòtics azòlics, inhibidors de la proteasa VIH i en són inductors: rifampicina, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital.

Tampoc requereixen un monitoratge de la coagulació, ni tenen antídot. Recentment però tot i que, un estudi de fase II amb un nombre reduït de pacients sans va estudiar si l'aplicació d'un concentrat de complex protrombínic (CCP) podria revertir l'efecte anticoagulant induït pel dabigatran i el rivaroxaban. Els resultats van indicar que el CCP revertia completament els efectes del rivaroxaban, però no els del dabigatran, factor el que cosa que podria suposar un avantatge del primer encara que falten més estudis que ho confirmin.[22]

TRACTAMENT AMB ANTICOAGULANTS ORALS PREVI A UNA INTERVENCIÓ QUIRÚRGICA

El tractament amb warfarina es pot interrompre durant uns cinc dies en els pacients que han de ser intervinguts, tres dies en cas d'acenocumarol, però cal sempre una vigilància acurada. Es pot administrar heparina perioperatòria tenint en compte els beneficis i riscos[3,5] ja que s'ha vist que pot comportar un augment d'episodis hemorràgics més que aportar una prevenció d'episodis tromboembòlics.[23]

En el cas de Dabigatran es recomana la retirada del fàrmac entre 1 i 4 dies abans, depenent de l'aclariment renal del pacient i el risc de sagnat de la cirurgia a la que es sotmet.[11] En el cas de rivaroxaban cal retirar-lo 24 hores prèviament a la intervenció.[20]

INDICACIONS DELS ANTICOAGULANTS ORALS

Els ACO s'han mostrat útils en la prevenció i el tractament dels processos tromboembòlics venosos i arterials amb la reducció significativa de la morbiditat i la mortalitat associades.[24] Els ACO són d'elecció per al tractament anticoagulant de durada llarga o indefinida de pacients amb malaltia tromboembòlica venosa (MTEV), i també en la profilaxi i el tractament de l'embolisme d'origen cardiovascula.[24] La taula 4 recull les indicacions que actualment té cada un dels ACO.

Malaltia tromboembòlica venosa (MTEV)

L'MTEV és un procés greu i potencialment mortal que inclou la trombosi venosa profunda (TVP) quan el coàgul es genera en el sistema venós profund de les extremitats inferiors i el tromboembolisme pulmonar (TEP) quan el coàgul generat es desplaça pel sistema venós fins a arribar al sistema pulmonar. Els pacients hospitalitzats, tant mèdics com quirúrgics, i també els pacients acabats de donar d'alta són més vulnerables pel fet d'estar enllitats i per això està indicada la profilaxi. Sense profilaxi, el TEP és la causa d'un 5-10% de la mortalitat hospitalària i d'un 15% de la mortalitat postoperatòria. Els estudis mostren que la profilaxi farmacològica pot reduir la incidència de MTEV en un 60-65%.[25,26]

El fàrmacs d'elecció en primera línia són heparines que són els fàrmacs de referència amb els quals s'han comparat els ACO en els diferents estudis.[26]

Els AVK són eficaços en la prevenció de l'MTEV però, atès el marge terapèutic estret que tenen, la gran variabilitat individual en l'efecte i el risc d'interaccions amb altres medicaments, no es recomanen com a fàrmacs de primera línia en la profilaxi de l'MTEV ni en el tractament de la fase aguda de qualsevol procés trombòtic. Cal estudiar-ne l'ús en pacients amb al·lèrgia o hipersensibilitat a les heparines. Són d'elecció en la síndrome antifosfolipídica.[26]

Els nous ACO tenen indicació per prevenir l'MTVE en cirurgia ortopèdica de genoll amb una durada de tractament d'entre 10 i 15 dies i en el cas de maluc durant uns 28-38 dies.[11,20,21] Els assaigs clínics han mostrat una eficàcia similar a les heparines i actu-

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 104

Taula 4. Indicacions autoritzades dels diferents anticoagulants orals

Fàrmac		Indicacions autoritzades		
		Profilaxi i tractament de MTEV	**Profilaxis i/o tractament de complicacions tromboembòliques associades a FA i/o substitució de vàlvules cardíaques**	**Després d'un IAM reducció de mortalitat per infart de miocardi recurrent i/o complicacions tromboembòliques associades**
Acenocumarol	Sintrom®	X	X	X
Warfarina	Aldocumar®	X	X	X
Dabigatran	Pradaxa®	En **cirurgia programada** de reemplaçament **de maluc o genoll**	Per a la prevenció d'**ictus o embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular amb un o més factors de risc:** – Antecedents d'AVC, AIT o embolisme sistèmic. – Fracció d'ejecció ventricular esquerra <40% – Insuficiència cardíaca simptomàtica, de classe 2 o superior segons l' NYHA – Edat ≥75 anys – Edat ≥65 anys associada a DM, malaltia coronària o hipertensió	
Rivaroxaban	Xarelto®	En **cirurgia programada** de reemplaçament **de maluc o genoll. Prevenció i tractament de TVP i TEP**	Per prevenir **ictus o embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular amb 1 o més factors de risc:** (ICC , hipertensió, edat ≥ 75 anys, DM, AVC o AIT previs)	
Apixaban	Eliquis®	En **cirurgia programada** de reemplaçament **de maluc o genoll**		

alment aquestes continuen sent d'elecció (5). Presenten avantatges en poder-se administrar per via oral i millorar així el compliment, encara que també pot ser una limitació en el postoperatori immediat a causa dels vòmits o el possible ili paralític igual que la falta de dades de seguretat a llarg termini.[5,26] En cas que les heparines no siguin d'elecció actualment es recomana l'ús de dabigatran o apixaban com a segona opció[5] ja que el rivaroxaban no va demostrar diferències ni en la mortalitat ni en la incidència de TEP.[27]

Pel que fa a la prevenció a llarg termini de l'MTEV, la comparació entre heparines i AVK no mostra diferències estadístiques significatives en eficàcia, recurrències ni complicacions hemorràgiques greus.[28] Actualment, el tractament recomanat és l'ús d'AVK i començar-lo conjuntament amb heparina durant cinc dies fins que els nivells d'INR estiguin assolits i es pugui retirar. La durada pot ser de tres mesos a indefinida segons el tipus de trombosi.[5,24] Dels nous ACO, actualment només el rivaroxaban té la indicació aprovada. Tot i que l'estudi,[29] obert i de no inferioritat, té algunes limitacions de disseny, el rivaroxaban pot ser una opció al tractament actual en casos de contraindicació a AVK o quan no es toleren o no es poden dur a terme els controls d'INR. No necessita un inici de tractament amb heparina i, per tant, també pot ser d'elecció quan aquesta està contraindicada.[5, 30]

Prevenció d'accident vascular cerebral (AVC) i d'embòlia sistèmica en pacients adults amb FA no valvular

L'FA és l'arítmia cardíaca sostinguda més freqüent i la seva prevalença augmenta amb l'edat. Actualment, afecta un 1-2% de la població general. L'FA augmenta cinc vegades el risc de patir un AVC. Els

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 105

AVC isquèmics associats a FA són sovint fatals i els pacients que sobreviuen presenten un grau de discapacitat superior i un risc de recaiguda més elevat que aquells amb altres causes.[31]

Actualment, la indicació d'anticoagulació en el tractament de l'FA es basa en la classificació dels pacients segons el risc d'AVC. En les guies americanes s'utilitza l'índex $CHADS_2$ que dóna un punt per cada factor de risc (insuficiència cardíaca congestiva (ICC), hipertensió, edat ≥ 75 anys, diabetis mellitus (DM), i dos punts en cas d'antecedents d'AVC o accident isquèmic transitori (AIT). Per altra banda, les guies europees recomanen el CHA_2DS_2-VASc que es basa en l'assignació d'un punt en cas de factors de risc "no majors clínicament rellevants" (ICC o disfunció ventricular esquerra, hipertensió, DM, antecedents de malaltia vascular, edat 65-74 anys i sexe femení) i de dos punts per als factors de "risc majors" (edat ≥ 75 anys i antecedents d'AVC, AIT o tromboembolisme).[5,31] L'ús del CHA_2DS_2-VASc sembla que millora la classificació dels pacients amb risc baix i intermedi comparat amb el $CHADS_2$ i permet detectar millor els pacients que necessiten tractament anticoagulant.[32]

Hi ha consens en el fet d'iniciar l'anticoagulació, excepte contraindicació, en els pacients amb una puntuació $CHADS_2 \geq 2$ mentre que en pacients amb una puntuació $CHADS_2 < 2$, la decisió terapèutica cal individualizar-la tenint en compte el risc d'hemorràgia major. Mitjançant l'escala HAS-BLED es pot valorar el risc d'hemorràgia major entesa com (intracranial, hospitalització, disminució d'hemoglobina de 2g/100 ml i/o transfusió. S'estratifica els pacients segons el risc i es recomana tenir precaució en els que presenten un risc elevat (HAS-BLED ≥3).[5,31,33]

Pel que fa a l'ACO a utilitzar, la metanàlisi de Hart i col. va mostrar que la warfarina reduïa els AVC totals amb relació al placebo i els AVK s'han estat utilitzant fins al moment actual.[34] Tal com hem comentat, els AVK tenen alguns inconvenients.

Dels nous ACO, actualment el dabigatran i el rivaroxaban tenen la indicació registrada. No existeixen, però, estudis que comparin directament els nous ACO entre ells i hi ha diferències metodològiques entre els estudis que els comparen amb els AVK com l'edat dels pacients, l'índex $CHADS_2$, l'emmascarament o el control de l'INR. L'estudi RELY és obert i de no inferioritat, comparatiu de dabigatran amb warfarina amb un seguiment mitjà de dos anys.[13] Dabigatran 110 mg/12h es va associar a una taxa d'AVC i embòlia similar a la de warfarina, en canvi amb la dosi de 150 mg/12h de dabigatran aquesta va ser inferior. La taxa d'hemorràgia greu va ser inferior amb dabigatran 110 mg/12h però no amb 150 mg/12h, igual que l'hemorràgia digestiva, una de les més comunes.[13] El risc d'ictus hemorràgic va ser significativament menor amb dabigatran però està obert el debat sobre si la disminució és clínicament rellevant ja que és necessari tractar 477 pacients per evitar un ictus hemorràgic comparat amb warfarina. Per altra banda, també es va analitzar l'eficàcia amb relació a la qualitat del control de l'INR en els pacients amb warfarina considerant un bon control un temps en rang terapèutic ≥ 65%. Es va observar que en pacients ben controlats, la major eficàcia de dabigatran 150 mg/12h ja no era estadísticament significativa i que el dabigatran podria suposar una avantatge només en els pacients amb mal control d'INR. [35,36]

Les diferents guies internacionals han anat incorporant indicacions sobre l'ús dels nous ACO amb relació als AVK i recomanen l'ús de dabigatran en certs grups de pacients.[5,31] En el nostre entorn es continuen recomanant els AVK en pacients amb un risc moderat o alt d'AVC i amb bon control de l'INR. D'altra banda, dabigatran seria recomanable en pacients que compleixin algun dels següents criteris:[33]

- Antecedents d'AVC hemorràgic o risc elevat d'hemorràgia intracranial
- Mal control de l'INR tot i una bona evidència de compliment
- Al·lèrgia o intolerabilitat als efectes adversos dels AVK
- Seguiment de l'INR dificultós o poc pràctic

L'estudi ROCKET-AF és un estudi doble cec de no inferioritat que compara rivaroxaban amb warfarina amb seguiment mitjà d'1,6 anys. Rivaroxaban es va mostrar no inferior en la prevenció d'AVC i embòlia. La taxa d'hemorràgia greu va ser inferior amb rivaroxaban però l'hemorràgia digestiva, també va ser més freqüent amb rivaroxaban que amb warfarina.[37]

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 106

Una de les principals limitacions de l'estudi és el baix control de l'INR en el grup de warfarina (55%) i s'ha qüestionat si fent una anàlisi tenint en compte el control igual que s'ha fet amb dabigatran, l'eficàcia del fàrmac es mantindria. Per altra banda, dels resultats de superioritat en AVC hemorràgic, hemorràgia major fatal i hemorràgia intracranial també se'n qüestiona la rellevància clínica.[38]

Conseqüentment, les diferents avaluacions recomanen precaució en la introducció del rivaroxaban en la pràctica clínica fins que no es coneguin més dades de seguretat igual que en el cas de dabigatran i limitar-ne l'ús a un mal control amb AVK o dificultat per al seguiment de l'INR.[38,39]

L'apixaban encara no té la indicació aprovada però s'ha publicat un assaig clínic doble cec de no inferioritat que compara apixaban 5 mg/12h amb warfarina amb un seguiment mitjà d'1,8 anys. Apixaban es va mostrar superior a warfarina per prevenir AVC o l'embòlia i es va associar a menys hemorràgia i una mortalitat menor.[40] Actualment, s'està pendent de la valoració de l'EMA per aprovar-ne la indicació.

Altres situacions amb fibril·lació auricular

En pacients amb FA i estenosi mitral o implantació de stents, el tractament d'elecció continuen sent els AVK. En el cas de stents en recomana en casos de $CHADS_2 \geq 2$ triple teràpia juntament amb AAS+ clopidogrel durant els primers 3-6 mesos i després mantenir el tractament amb AVK + AAS fins al primer any de tractament. A partir d'aleshores mantenir el tractament amb AVK.[5] Cap dels nous ACO no tenen indicació registrada.

Síndrome coronària aguda (SCA)

Després d'una SCA, els pacients mantenen un risc de patir nous esdeveniments CV tot i el tractament estàndard amb AAS + clopidogrel durant 12 mesos i posteriorment AAS en monoteràpia.

L'estudi ATLAS ACS 2-TIMI51 sembla demostrar que l'addició de rivaroxaban al tractament estàndard redueix el risc de mortalitat CV, IAM i AVC en els pacients amb SCA tot i que representa un augment de la taxa d'hemorràgia però no l'hemorràgia fatal.[41] Calen, però, més estudis que indiquin en quins subgrups de pacients el rivaroxaban pot aportar benefici.

CONCLUSIONS

Els nous ACO aporten diferents avantatges amb relació amb AVK però encara hi ha moltes qüestions de seguretat pendents. Calen més estudis per determinar els subgrups de pacients que es poden beneficiar dels ACO nous.

BIBLIOGRAFIA

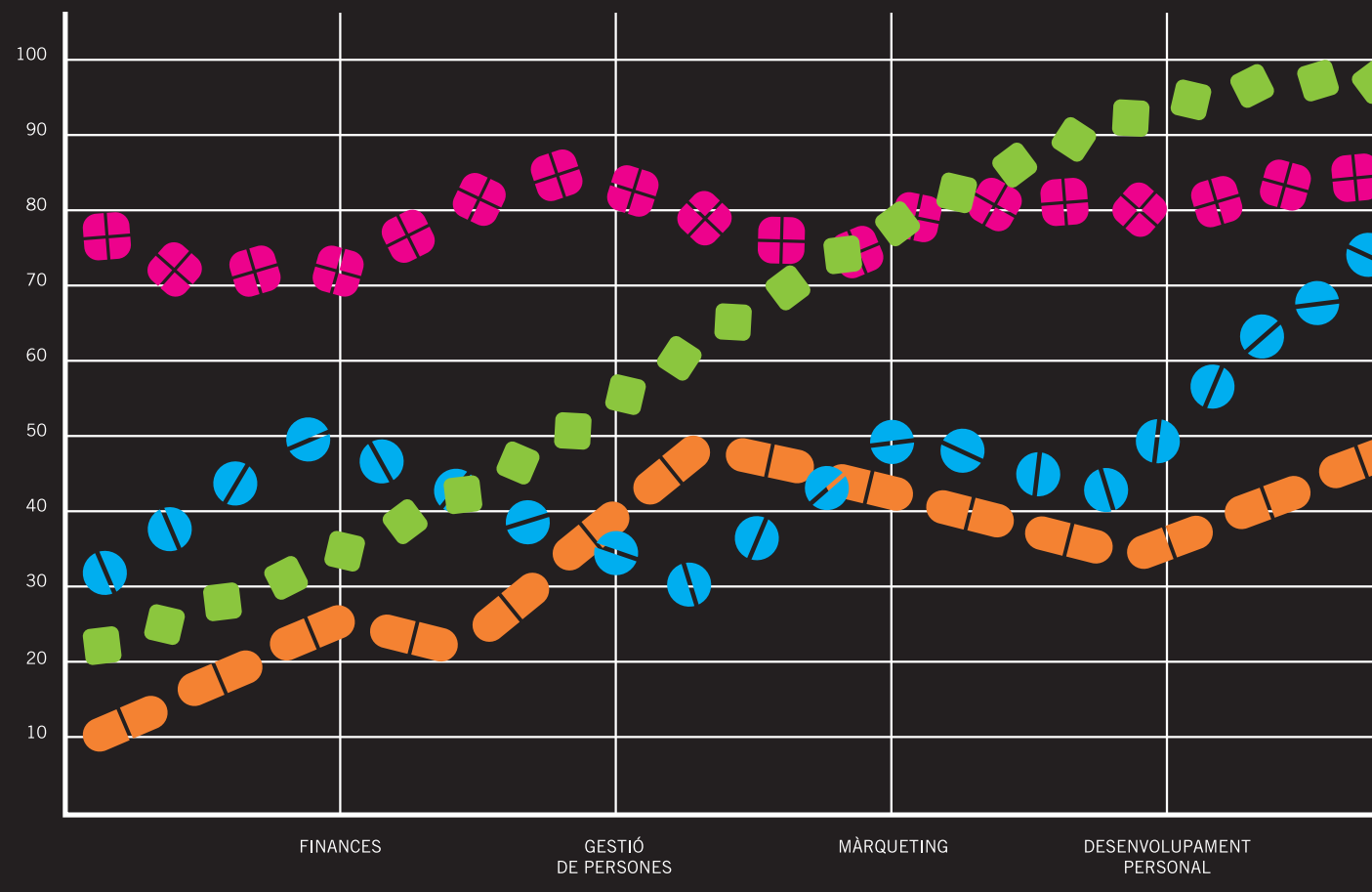
1. Sintrom [ficha técnica]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
2. Aldocumar [ficha técnica]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
3. Protocol per al control dels anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K. Departament de Salut Generalitat de Catalunya. 2010. [consultat juliol 2012]. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Malalties_de_l_aparell_circulatori/pdf/prottao.pdf
4. Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. Ann Intern Med 2011 ;155:653-9
5. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; for the Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 1412 suppl 7S-47S
6. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, Reddy P, Wilt TJ. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann Intern Med 2011;154:472-8
7. Heneghan C et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):322-34.
8. Oliva Berini E, Galán Álvarez P, Pacheco Onrubia AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. Med Clin (Barc) 2008;131:96-7.
9. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69(3):236-9.
10. Anònim. Mélagatran/ximélagatran:retrait du marché. Prescrire 2006;26:268.
11. Pradaxa [ficha técnica]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
12. Nota informativa Agencia Danesa del Medicament. Pradaxa – consider age and follow dose recommendations. [citat juliol 2012]. Disponible a: http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/side-effects-and-trials/side-effects/news/pradaxa—consider-age-and-follow-dose-re—mendations

13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Ol gren J, Parekh A, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51
14. Anònim. Efectes adversos hemorràgics i trombòtics del dabigatran. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2012;10(2):5-7 Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/BFVC%20CAT/BFVC%202-2012%20cat.pdf
15. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. European Medicines Agency.2011[citat juliol 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf
16. Nota informativa AEMPS. Dabigatrán (pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf
17. Uchino K, Hernández AV Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of non inferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172:1-6.
18. Pradaxa [comunicado oficial]. Madrid: Secretaría General de Sanidad. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/web_43_PRADAXA.pdf
19. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):864-6.
20. Xarelto [ficha técnica]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
21. Eliquis [ficha técnica]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
22. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation. 2011 Oct 4;124(14):1573-9.
23. García DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, Hylek EM. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. Arch Intern Med 2008;168:63-9.
24. Anònim. Ús d'anticoagulants a l'alta hospitalària. Butll. Farmacovigilància de Catalunya 2006;18(8):43-48 Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/bit806.pdf
25. Fitzmaurice DA, Murray E. Thromboprophylaxis for adults in hospital. An intervention that would save many lives is still not being implemented. BMJ 2007; 334:1017-8.
26. Coma, A.; Alerany, C.; Zara, C. Selecció de fàrmacs en la prevenció de la malaltia tromboembòlica. Circ. farm.2010;68(2): 5-12
27. Informe de evaluación GÉNESIS-SEFH Rivaroxaban: Prevención de tromboembolismo venoso en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. 2009 [citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/Rivaroxaban_largo.pdf
28. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblas M, Martinez A, Lozano A, et al. Low molecular weight heparin versus oral nticoagulants in the long-term treatment of deep venous trombosis. J Vasc Surg 2001; 33: 77-90
29. Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510
30. Rivaroxavan for treatment and prevention of DTV. New drug evaluation 114. Regional Drug and Therapeutic center (NHS). 2012.[citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_114_Rivaroxaban_for_DVT.pdf
31. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace. 2010;12(10):1360-420.
32. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: A nationwide cohort study. Thromb Haemost. 2012 May 31;107(6):1172-9
33. Gómez D, Paladio N, Almazán C. Dabigatran etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral i de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.[citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/dabigatran_avc_embolisme_aiaqs2011ca.pdf
34. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1999;131(7):492-501
35. Wallentin,L, Yusuf,S, Ezekowitz,MD, Alings,M, Flather,M, Franzosi,MG, Pais,P, Dans,A, Eikelboom,J, Oldgren,J, Pogue,J, Reilly,PA, Yang,S, Connolly,SJ, on behalf of the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010;376:975-83
36. Dabigatran: pros y contras. SACYL 2012 .[citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/farmacia/uso-racional-medicamento/publicaciones-urm/dabigatran-pros-contras
37. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883-91.
38. Rivaroxaban en fibrilación auricular no valvular.Evalmed. Servicio Extremeño de Salud 2012. .[citat juliol 2012]. Disponible a: http://dl.dropbox.com/u/69569298/20120308-OEM-Rivaroxab%C3%A1n%20en%20fibrilaci%C3%B3n%20auricular%20no%20valvular.pdf
39. Rivaroxavan in Atrial Fibrillation. New drug evaluation 113. Regional Drug and Therapeutic center (NHS). 2012.[citat juliol 2012]. Disponible a: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_113_Rivaroxaban.pdf
40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981-92.
41. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.

MGOF

Màster en Gestió de l'Oficina de Farmàcia

2012/2013 VIII EDICIÓ



4 Mòduls

- El farmacèutic com a responsable financer i de fiscalitat.
- El farmacèutic com a responsable de la gestió de persones.
- El farmacèutic com a responsable de màrqueting.
- Desenvolupament personal.

6 Seminaris

- Gestió de la qualitat.
- Compres, estocs i logística.
- Avaluació de l'equip. Tècnica 360º.
- Requisits legals en màrqueting i gestió.
- Internet 2.0 com a eina de màrqueting.
- Tècniques de venda.

3 Conferències *farmaexperience*

Adreçat a titulars d'oficina de farmàcia

Més de **20 professors** experts en gestió i farmàcia

Possibilitats de finançament

Places limitades

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

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 109

ESPIGOLANT

N. CASAMITJANA
Cap del Centre d'Informació del Medicament (CIM) del COFB

DRUG, PATIENT, AND PHYSICIAN CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH OFF-LABEL PRESCRIBING IN PRIMARY CARE

EGUALE T, BUCKERIDGE DL, WINSLADE NE, BENEDETTI A, HANLEY JA I TAMBLYN R

ARCH INTERN MED 2012;172(10):781-8

La prevalença de l'ús de medicaments diferents dels que descriuen les indicacions terapèutiques aprovades és bastant comú i segons alguns estudis pot arribar a ser fins un 21% dels medicaments prescrits. Per si mateix aquest fet no vol dir automàticament que el medicament sigui perjudicial, però sí que pot donar lloc a efectes adversos no desitjats que potser s'haurien pogut evitar. Els autors comenten que fa poc temps l'ús de la quinina per a les rampes nocturnes la qual no n'és una indicació aprovada, va provocar reaccions adverses greus com trombocitopènia i hemorràgia gastrointestinal.

La raó per utilitzar un medicament amb finalitats diferents a les indicacions aprovades a vegades és difícil de discernir, però els autors de l'estudi van aprofitar el fet que la indicació ha d'estar obligatòriament especificada en la xarxa de recepta electrònica del *Medical Office of the XXI Century* del Quebec (Canadà) per fer-ne la revisió. I segons ells aquesta és la primera vegada que un seguiment d'aquest tipus es pot fer.

En el programa hi participaren 113 metges de família dels 410 que complien amb els requisits i 50823 pacients. De mitjana els metges participants eren 5 anys més joves que els no participants. Hi ha tres característiques del programa que permetien documentar una utilització diferent de la de les indicacions aprovades: en primer lloc, la recepta electrònica precisa que es marqui la indicació d'aquell tractament entre les aprovades i les no aprovades. En segon lloc, les indicacions per a cada fàrmac s'actualitzen mensualment. I finalment, en tercer lloc, les indicacions no-aprovades que no estan a la llista es poden introduir manualment.

Així, cada recepta es va classificar com d'indicació aprovada o sense aprovació segons la base de dades del Ministeri de Salut del Canadà. Per a cada indicació diferent de l'aprovada, el nivell d'evidència que li donava suport es va valorar en funció de les dades del DrugPointsSystem que usa les mateixes dades que el DrugDex, ja que ambdós són de Thomson Reuters, i que són usats pel Medicare/Medicaid per a establir el reemborsament.

Entre gener del 2005 i desembre del 2009, van ser prescrites un total de 650.237 receptes electròniques, que implicaven 684 medicaments diferents. L'11% d'aquests medicaments va ser prescrit fora de les indicacions aprovades i en el 79% dels casos l'evidència de l'eficàcia era baixa. La proporció més alta de prescripcions fora d'indicació aprovada era de medicaments per al sistema nerviós central (26,3%), antiinfecciosos (17,1%) i vies respiratòries superiors (15,2%).

Les indicacions amb més prescripcions de medicaments que no tenien aquella indicació van ser rampes nocturnes, dolor neuropàtic i fibromialgia.

Els grups de medicaments amb menor proporció de prescripció per a indicacions no aprovades van ser els dels anticoagulants (1,7%), antidiabètics i antimigranyosos.

Els medicaments més antics van ser els que presentaven una utilització més elevada diferent de les indicacions. Els autors comenten que segurament és a causa d'haver tingut molt temps per ser experimentats i perquè en haver caducat la patent possiblement no troben un patrocinador per realitzar els estudis necessaris per incloure la indicació dins de les aprovades.

Els autors també reconeixen limitacions del seu estudi entre elles la mateixa definició de medicament diferent de la indicació que van fer de manera àmplia, és a dir que no tenien en compte dosi, durada de tractament o edat del pacient, i que si les haguessin tingut en consideració haurien incrementat encara més la xifra.

EFFECT OF ABUSE-DETERRENT FORMULATION OF OXYCONTIN

CICERO TJ I ELLIS MS

N ENGL J MED 2012; 367:187-9

L'agost del 2010 als Estats Units es va comercialitzar una presentació del medicament Oxycontin dissuasiva d'abús. La finalitat era fer més difícil la solubilització o qualsevol altra manipulació per desencoratjar-ne l'abús via injectable o inhalada.

Per veure els efectes d'aquest canvi de fórmula galènica, els signants de la carta al director de la revista van examinar quina era la diferència en l'abús entre aquest i altres opioides entre l'1 de juliol del 2009 i el 31 de març del 2012 amb seguiment anònim de 2.566 pacients amb historial d'abús.

Van observar que des d'abans de comercialitzar la nova fórmula l'abús d'Oxycontin va disminuir del

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 110

35,6% de a un 12,8%, 21 mesos després. Simultàniament l'abús d'altres medicaments amb oxicodona va augmentar una mica mentre que el d'altres opioides com el fentanil va passar del 20,1% al 32,3%. Encara que el 24% dels que respongueren a l'enquesta van explicar que havien trobat el sistema per evitar les dificultats de la nova formulació, el 66% va expressar que havien canviat a un altre opioide, essent l'heroïna el més comú, segons deien per facilitat d'ús, accessibilitat i preu.

Els autors conclouen que d'acord amb les dades recollides, la formulació dissuasiva redueix l'abús específic d'aquell medicament, però genera un desplaçament de l'abús cap a altres fàrmacs o substàncies.

FACTORS ASSOCIATED WITH REPORTED PREVENTABLE ADVERSE DRUG EVENTS: A RETROSPECTIVE, CASE-CONTROL STUDY

BECKETT RD, SHEEHAN AH I REDDAN JG

ANN PHARMACOTHER 2012; 46: 634-41

La prevalença d'errors de medicació en pacients ingressats continua essent un motiu de preocupació. Els autors comenten que aquesta xifra és del 6% aproximadament en els malalts hospitalitzats i que entre l'1 i el 10% d'aquests casos arriba a haver-hi dany per al pacient. Quan un efecte advers d'un medicament es troba relacionat amb un error de medicació a qualsevol nivell del tractament, es considera que pot ser previngut.

Per identificar factors independents que afectin el risc de presentar errors de medicació amb dany per al malalt els autors van dur a terme un estudi retrospectiu de casos i controls, en tres hospitals d'Indianapolis (USA). El primer de 750 llits, el segon de 300 i el tercer un hospital infantil de 250 llits. Durant el període comprès entre el primer de juliol de 2009 i el 30 de juny de 2010 es van recollir les comunicacions d'errors de medicació enviats electrònicament de forma voluntària.

Les dades recollides es van classificar segons quatre tipus de factors: els relacionats amb el medicament (classe, durada del tractament, via d'administració, freqüència ...), els relacionats amb el pacient (edat, pes, patologia bàsica, nombre de medicaments administrats,...), també segons el tipus d'administració (hora del dia, dia de la setmana, mes de l'any, professionals implicats,...) i altres. Per al càlcul estadístic van usar regressió logística multivariable per determinar la relació de factors potencials amb el dany al pacient.

De 4.321 errors de medicació comunicats en els hospitals participants, 182 (és a dir el 4%) van donar lloc a danys al pacient. Uns altres 553 (un 13%) es van excloure de l'estudi per ser de molt poca gravetat i els 3.586 errors restants, que estaven classificats com ni tan greus ni molt lleus, es van incloure com a controls.

En el grup control les característiques dels pacients van ser una mica diferents, ja que l'edat era una mica menor i hi havia menys dones, però no hi havia diferències pel que fa a nombre de medicaments ni durada de l'estada del pacient.

No hi hagué diferències entre casos i controls pel que fa a dies de la setmana, nombre llits de l'hospital. Els errors atribuïts als professionals d'infermeria van ser menys freqüents en el grup control (34% vs 60%) mentre que els errors atribuïts als farmacèutics van ser més comuns en el control (35% vs 15%).

Les patologies més habituals van ser infeccioses (17%), cardiovasculars (15%) i hematològiques (13%).

Els tipus de medicaments amb més errors comunicats van ser els cardiovasculars, opioides, antiinfecciosos i endocrins com la insulina.

La via d'administració injectable va ser la més implicada en els casos i l'oral ho va ser més en els controls.

Per a un pacient determinat no es va identificar un grup amb major o menor risc de patir les conseqüències d'error de medicació en relació a la patologia motiu d'ingrés, però si que el reingrés en 30 dies va incrementar el risc de dany independentment del problema primer pel qual havia ingressat amb anterioritat.

Pel que fa al moment de la presa de la medicació significava poc impacte en el dany a excepció dels errors comesos entre les 3.00hores i les 6.59 hores.

L'impacte de l'actuació professional del farmacèutic suggereix que el farmacèutic en el sistema de funcionament establert pot prevenir, identificar i corregir errors significatius i que hi ha un descens en el risc de dany al pacient quan el farmacèutic revisa les ordes de medicació abans de l'administració del fàrmac. D'aquí la importància de la implicació del servei de farmàcia en tot el procés.

El 55% dels errors van ser comunicats per les infermeres, el 39% pels farmacèutics, l'1% pels metges i l'altra 5% per diversos grups.

Atesa la importància de la intervenció del farmacèutic i que el retard en la supervisió per aquesta part pot ocasionar dany al pacient, les institucions han de assegurar que aquesta supervisió es fa. Al mateix temps els serveis de farmàcia han d'assegurar el procés i tècnica de distribució per tal tenir la certesa que la medicació no està disponible per administrar per altres vies.

Contràriament al que s'esperava, els pacients que van experimentar més d'un error de medicació durant el període estudiat van presentar menys danys. La raó que podria explica-ho és que aquests errors van ser classificats com a conciliació de medicacions sense arribar a significar dany per al pacient

Finalment, els autors conclouen que els efectes adversos que es poden prevenir representen el 4% dels errors de medicació comunicats per aquests hospitals.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 111

HIPERTENSIÓ PULMONAR: CLASSIFICACIÓ, DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT

M. GASOL[1], N. PADULLÉS[2], D. COMAS[2], J.M. LLOP[2]

[1]Gerència Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries. Servei Català de la Salut, [2]Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL

La hipertensió pulmonar (HP) és una malaltia hemodinàmica i patofisiològica definida per un increment anòmal de la pressió en l'artèria pulmonar. Es considera que hi ha HP quan la pressió arterial pulmonar mitjana (PAPm) calculada pel cateterisme cardíac dret (CCD), és igual o superior a 25 mmHg en repòs.[1] En els darrers anys s'han produït millores importants en el diagnòstic i el tractament que han aconseguit una millora significativa en la supervivència d'aquesta malaltia.[2]

CLASSIFICACIÓ

La classificació clínica de la HP ha experimentat una sèrie de canvis des de la primera versió proposada el 1973, amb el suport de l'Organització Mundial de la Salut [classificació d'Evian (1998) i classificació de Venècia (2003)], fins a l'actual. La nova classificació va ser consensuada durant el quart Simposi Mundial sobre HP celebrat a Data Point (2008)[1].

La HP es pot presentar en diferents processos clínics o malalties que, d'acord amb la classificació actual,[3] s'agrupen en sis classes o categories: (1) arterial, (1') malaltia venooclusiva pulmonar i/o hemangiomatosi, (2) associada a malaltia cardíaca esquerra, (3) associada a malaltia respiratòria i/o a hipoxèmia, (4) secundària a malaltia tromboembòlica i (5) grup miscel·lània (taula 1). Els processos de les diferents categories comparteixen similituds en mecanismes fisiopatològics, presentació clínica i opcions terapèutiques.[2]

La hipertensió arterial pulmonar (HAP) i la HP tromboembòlica crònica (HPTEC) (categories 1 i 4), són les que tenen un pronòstic pitjor i requereixen un procés diagnòstic i un tractament més intensius. La HAP representa el tipus d'HP en el qual s'han produït més avenços quant a la comprensió i el tractament en l'última dècada; es defineix com un grup de malalties caracteritzades per l'augment progressiu de la resistència vascular pulmonar (RVP) que porta al fracàs del ventricle dret i a la mort prematura. Hi ha tractaments específics.[4]

S'han produït molts avenços en la comprensió i tractament de la HAP. Els fàrmacs específics estan indicats per aquest grup d'HP

EPIDEMIOLOGIA

L'HAP (grup 1) és una malaltia poc prevalent que compleix els criteris de malaltia rara. Un estudi desenvolupat a França en el període 2002-2003 feia una estimació de la prevalença de 15 casos per milió d'habitants i d'una incidència de 2,4 casos/milió d'habitants i any.[5] Dades recents d'un estudi d'Escòcia situen la prevalença en els 26-52 casos/milió d'habitants i la incidència anual entre el 7,1 i 7,6 casos/milió d'habitants.[6] El càlcul és que a Espanya poden presentar HAP entre 600 i 800 persones.[2]

La prevalença de l'HPTEC (grup 4) arriba fins al 3,8% en supervivents d'embòlies pulmonars agudes. La HPTEC es pot presentar en pacients sense cap episodi clínic anterior d'embòlia pulmonar aguda o trombosi venosa profunda (fins al 50% en sèries diferents).[1]

A nivell nacional el *Registro Español de Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP)* impulsat per la *Sociedad Española de Cardiologia* (SEC) i la *Sociedad Española de Pneumología y Cirugía Torácica* (SEPAR) tenen com objectiu obtenir una font de dades que permeti obtenir una aproximació a la situació de la HAP i la HPTEC i saber la incidència i prevalença que té a Espanya.[7]

En el grup 2, HP causada per cardiopatia esquerra, la prevalença de la HP en pacients amb

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 112

Taula 1. Classificació de la hipertensió pulmonar (Data Point 2008)

1. Hipertensió arterial pulmonar (HAP)
1.1. Idiopàtica (HAPI)
1.2. Heretable
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK-1, endoglina (amb telangiectàsica hemorràgica hereditària o sense)
1.2.3. Desconegut
1.3. Induïda per fàrmacs i toxines
1.4. Associada a (HAPA)
1.4.1. Malalties del teixit connectiu
1.4.2. Infecció pel VIH
1.4.3. Hipertensió portal
1.4.4. Malaltia cardíaca congènita
1.4.5. Esquistosomiasi
1.4.6. Anèmia hemolítica crònica
1.5. Hipertensió pulmonar persistent del nounat
1'. Malaltia venooclusiva pulmonar (MVOP) i/o hemangiomatosi capil·lar pulmonar
2. Hipertensió pulmonar amb malaltia cardíaca esquerra
2.1. Disfunció sistòlica
2.2. Disfunció diastòlica
2.3. Malaltia valvular
3. Hipertensió pulmonar associada a malalties respiratòries i/o hipoxèmia
3.1. Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)
3.2. Malaltia pulmonar intersticial
3.3. Altres malalties pulmonars amb patrons mixtos restrictius i obstructius
3.4. Trastorns respiratoris durant el son
3.5. Trastorn d'hipoventilació alveolar
3.6. Exposició crònica a grans alçades
3.7. Anomalies del desenvolupament
4. Hipertensió pulmonar deguda a malaltia tromboembòlica crònica (HPTEC)
5. HP amb mecanismes poc clars o multifactorials
5.1. Desordres hematològics: desordres mieloproliferatius, esplenectomia
5.2. Desordre sistèmics: sarcoïdosi, histiocitosi pulmonar de cèl·lules de Langerhans, linfagioleiomiomatosi, neurofibromatosi, vasculitis
5.3. Desordres metabòlics: malaltia del emmagatzemament del glicogen, malaltia de Gaucher, trastorns tiroïdals
5.4. Altres: obstrucció tumoral, mediastinitis, fibrosi, insuficiència renal crònica en diàlisi

ALK-1: cinasa tipus 1 similar als receptors d'activina, BMPR2: receptor de proteïnes morfogèniques òssies tipus 2, VIH: virus de la immunodeficiència humana.

insuficiència cardíaca crònica augmenta de forma conjunta amb el desenvolupament del deterioramen de la classe funcional (veure taula 3), també augmenta en la malaltia valvular esquerra juntament amb la gravetat de la cardiopatia i dels símptomes.[1]

En el grup 3, HP causada per malalties pulmonars i/o hipoxèmia, la incidència d'HP en pacients amb MPOC amb hospitalització prèvia és del 20% i en una MPOC avançada és superior al 50%. En la malaltia pulmonar intersticial, la prevalença d'HP se situa entre el 32 i 39%.[1]

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 113

DIAGNÒSTIC

El procés diagnòstic de la HP inclou quatre fases: la sospita clínica, la detecció de la HP, la identificació de la classe i l'avaluació funcional i hemodinàmica.

La sospita clínica es fonamenta en els símptomes (dispnea, presíncope/síncope, angina, insuficiència cardíaca, distensió abdominal), la presència de factors de risc (taula 2) o malalties associades amb la HP (VIH, hipertensió portal/cirrosi, esclerodèrmia, cardiopaties congènites), i en l'exploració física (en casos avançats es poden observar signes com ingurgitació jugular, hepatomegàlia, edemes, ascitis, cianosi).[2,4]

En la fase de detecció de la HP s'utilitza l'electrocardiograma (ECG), la radiografia de tòrax i l'ecocardiograma transtoràcic (ETT), que és l'eina diagnòstica fonamental per detectar la HP i que permet fer una estimació de la pressió arterial pulmonar sistòlica (PAP) a partir de la velocitat de regurgitació de la tricúspide i obtenir informació sobre les causes i les conseqüències de la HP[4]. Es considera que hi pot haver HP quan la velocitat de regurgitació tricúspide és superior a 2,8 m/s, valor que equival, aproximadament, a una PAP superior a 36 mmHg[2].

Una vegada detectada la possible HP, comença la fase d'identificació de la classe o categoria que inclou la realització de proves de laboratori [funció tiroïdal, detecció de trombofília, determinacions orientades a detectar malalties del teixit connectiu, serologies (VIH, VHB, VHC)], ecografia abdominal i Doppler de la porta, proves de funció respiratòria (espirometria forçada, volums pulmonars estàtics, capacitat de difusió de CO, gasometria arterial), gammagrafia pulmonar de ventilació i perfusió, TC de tòrax d'alta resolució i TC espiral y arteriografia pulmonar (si se sospita embolisme pulmonar crònic).[4]

L'estudi hemodinàmic pulmonar mitjançant cateterisme cardíac dret (CCD) és l'examen de referència per fer el diagnòstic de la HP, és imprescindible fer-lo en pacients amb sospita d'HAP i d'HPTEC per establir el diagnòstic definitiu. Els resultats obtinguts permeten avaluar la gravetat de la HP i contribueixen a establir el pronòstic i a fer el seguiment dels pacients (resposta al tractament i deteriorament). Aquest anirà acompanyat de la valoració de la vasoreactivitat pulmonar en el test vasodilatador d'acció ràpida (epoprostenol intravenós (iv), òxid nítric inhalat o adenosina difosfat iv) que permet identificar els pacients que es beneficiaran d'un tractament prolongat a llarg termini amb fàrmacs antagonistes del calci (especialment en pacients amb HAP idiopàtica o associada al consum de tòxics). Es consideren criteris de prova vasodilatadora pulmonar positiva: una disminució de la PAPm superior o igual a 10 mmHg, arribar a una PAPm inferior o igual a 40 mmHg sense que es produeixi descens en la despesa cardíaca (GC).

La valoració de la capacitat funcional es fa mitjançant: a) la classe funcional de l'OMS, que és un indicador poderós de la supervivència (taula 3), b) tolerància a l'exercici mitjançant la prova de marxa de 6 minuts o "6-min walk test" (6MWT), aquest reflecteix la capacitat de fer activitats habituals, té implicacions pronòstiques: prediu la supervivència dels pacients en classe funcional avançada i ajuda a determinar la modalitat de tractament i la resposta que tindrà. És "l'end-point" clàssic en els assaigs clínics (AC).[4]

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

1. Hipertensió arterial pulmonar (grup 1)

La HAP és una malaltia crònica sense cura.

Taula 2. Nivell de risc de fàrmacs i toxines que poden induir hipertensió arterial pulmonar

Definitiu		**Possible**	
Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina	Oli de colza tòxic Benfluorex	Cocaïna Fenilpropanolamina Herba de Sant Joan	Agents quimioterapèutics Inhibidors de recaptació selectiva de serotonina Pergolida
Probables		**Improbable**	
Amfetamines L-triptòfan Metamfetamines		Anticonceptius orals Estrògens Fum de tabac	

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 114

Taula 3. Classificació de la hipertensió pulmonar modificada segons la classificació funcional de la *New York Heart Association (NYHA)* conforme a l'OMS 1998

Classe I	Pacients amb hipertensió pulmonar amb resultat de limitació de l'activitat física. L'activitat física habitual no produeix dispnea o fatiga excessiva, dolor toràcic o presíncope.
Classe II	Pacients amb hipertensió pulmonar amb resultat de lleugera limitació de l'activitat física. Estan bé en repòs. L'activitat física habitual produeix dispnea o fatiga, dolor toràcic o presíncope.
Classe III	Pacients amb hipertensió pulmonar amb resultat de limitació marcada de l'activitat física. Estan bé en repòs. Una activitat menor a l'habitual produeix dispnea o fatiga excessiva, dolor toràcic o presíncope.
Classe IV	Pacients amb hipertensió pulmonar amb incapacitat per fer qualsevol activitat física sense símptomes. Aquests pacients presenten signes d'insuficiència cardíaca dreta. Pot aparèixer dispnea i/o fatiga fins i tot en repòs. El malestar augmenta per qualsevol activitat física.

Mesures generals

El tractament de la HP s'inicia amb anticoagulació oral (HAP idiopàtica i formes associades, a excepció de la hipertensió portopulmonar amb varices esofàgiques. Es recomana mantenir un INR entre 1,5 i 2,5), diürètics (per reduir els signes i símptomes de la insuficiència cardíaca dreta), digitàlics (en casos d'insuficiència ventricular dreta clínicament evident o fibril·lació auricular) i oxigenoteràpia contínua domiciliària (quan es presenta insuficiència respiratòria i intentant mantenir una saturació d'oxigen superior al 90%).

Vasodilatadors antagonistes del calci: els més usats són nifedipina i diltiazem, l'administració crònica a dosis altes millora la supervivència dels pacients que presenten resposta significativa en la prova vasodilatadora aguda. Cal avaluar l'eficàcia dels antagonistes del calci als 3-6 mesos de l'inici. Es considerarà que el tractament és eficaç si la classe funcional és I o II i la PAP està a prop dels valors normals. Si no s'aconsegueixen aquests objectius està indicat iniciar tractament amb fàrmacs específics.

Fàrmacs específics

a) Prostanoides: s'ha demostrat que en pacients amb HAP hi ha una alteració de la regulació de les vies metabòliques de la prostaciclina (reducció de l'expressió de la prostaciclina sintasa en artèries pulmonars i dels metabòlits urinaris de prostaciclina).[8] Els diferents anàlegs de prostaciclina tenen diferents propietats farmacocinètiques però efectes farmacodinàmics similars des del punt de vista qualitatiu.

Epoprostenol: ha demostrat l'eficàcia en pacients en classe funcional IV. Té una semivida biològica curta (3-5 min) i és necessari administrar-lo per via iv contínua mitjançant una bomba d'infusió i catèters permanents tunelitzats. L'epoprosterenol ha demostrat que millora els símptomes, la capacitat de fer exercici i l'hemodinàmica tant en HAPI com HAP associada a esclerodèrmies.[9,10,11] El tractament s'inicia a 2-4 ng/kg/min i la dosi va augmentant fins a dosi òptima de 20-40 ng/kg/min.[12] L'augment de dosi ha de ser lent per evitar els efectes adversos (envermelliment, cefalea, diarrea, dolor a les extremitats inferiors). El efectes adversos greus relacionats amb el sistema d'administració inclouen: mal funcionament de la bomba, infeccions al punt d'accés, obstrucció del catèter i sèpsia. Cal evitar sempre interrompre bruscament el tractament ja que pot comportar un rebrot de la HP amb deteriorament simptomàtic i fins i tot pot comportar la mort del pacient[1].

Iloprost: anàleg de la prostaciclina que es pot administrar via intravenosa o via inhalada. Via inhalada s'adminstra a 2,5-5 mcg/inhalació (6-9 inhalacions/dia). Ha demostrat que augmenta la capacitat de fer exercici i que millora els símptomes, les resistències vasculars perifèriques i la simptomatologia.[13,14] Té una semivida biològica de 20-25 minuts. Teràpia atractiva per l'avantatge teòric de ser selectiva per a la circulació pulmonar.[1]

Treprostinil: anàleg de l'epoprostenol que té una semivida biològica de 2-3 h i es pot administrar per via subcutània (sc) en una bomba de microinfusió i catèters subcutanis. S'ha demostrat que treprostinil millora la capacitat de fer exercici, l'hemodinàmica del pacient i els símptomes d'HAP, HAPI o HPTEC.[15,16] Pot produir dolor i inflamació en la zona d'infusió.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 115

Beraprost: primer anàleg de la prostaciclina químicament estable i actiu per via oral. La millora en la capacitat de fer exercici només persisteix fins a 3-6 mesos. Aquest fàrmac no està comercialitzat a Espanya.

b) Antagonistes del receptor de les endotelines (ARE): en pacients amb HAP hi ha una activació del sistema de l'endotelina (ET) 1 tant en plasma com en teixit pulmonar i si bé encara que no està clar si els augments en les concentracions plasmàtiques de l'ET-1 són la causa i la conseqüència de la HP, sembla que ET-1 té un paper important en la patogènia d'HAP[1]. Tots són actius per via oral.

Bosentan: antagonista dual dels receptors A i B d'ET-1. En els assaigs clínics ha demostrat millorar la capacitat de fer exercici, la classe funcional, l'hemodinàmica, l'ecocardiografia i el temps fins a l'empitjorament clínic.[17,18,19,20,21] Pot produir toxicitat hepàtica amb elevació de les transaminases, és dosidependent i reversible després de reduir-la o suspendre el tractament. També s'ha observat disminució de l'hemoglobina.

Ambrisentan: antagonista selectiu del receptor A de l'ET-1. En els assaigs clínics ha demostrat eficàcia sobre la capacitat de fer exercici, l'hemodinàmica i el temps fins a l'empitjorament clínic.[22,23] La incidència d'alteració de les proves hepàtiques és molt menor que per bosentan però cal tenir precaució en l'administració conjunta amb ketoconazole o ciclosporina.

c) Inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 (PDE-5): els fàrmacs aprovats per a la disfunció erèctil produeixen vasodilatació pulmonar important i són també actius per via oral.

Sildenafil: inhibidor potent i selectiu de la fosfodiesterasa tipus 5 que produeix un augment de la concentració intracel·lular de guanosina monofosfat cíclic (GMPc). Útil en HAPI, HAP associada a malalties de teixit connectiu o cardiopaties congènites, HPTEC i HAP que millora la capacitat de fer exercici, els símptomes i l'hemodinàmica.[24,25,26,27] Els efectes secundaris són lleus-moderats i estan relacionats amb la vasodilatació (cefalea, envermelliment, epistaxi).

Tadalafil: és un inhibidor de la PDE-5 que s'administra una vegada al dia i ha demostrat millorar la capacitat de fer exercici, els símptomes, l'hemodinàmica i el temps fins a l'empitjorament clínic.[28,29] El perfil d'efectes secundaris és similar al de sildenafil.

El tractament combinat amb fàrmacs de diferents categories pot estar indicat si amb un règim en monoteràpia no s'aconsegueix situar al pacient en un perfil de baix risc[2]. Veure taula 4.

Tractament no farmacològic

Septostomia auricular amb baló: és un procediment pal·liatiu que en general s'utilitza com a pont al trasplantament pulmonar. La septostomia descomprimeix el ventricle dret, incrementa la precàrrega esquerra i millora la despesa cardíaca i el transport tissular d'oxigen. Està indicat en pacients amb HAP greu en classes III-IV, amb síncope recurrent o IC dreta, refractaris al tractament mèdic i ens pacients considerats per a trasplantament pulmonar[2,4].

Trasplantament pulmonar i cardiopulmonar: el trasplantament és l'alternativa terapèutica final per pacients amb HAP greu que no responen al tractament mèdic. Les pressions pulmonars es poden normalitzar amb millora de la qualitat de vida i la supervivència. La complexitat del tractament, el risc de mortalitat del procediment i la possibilitat d'aparició de rebuig crònic, fan que el trasplantament es vegi com l'última opció en l'algoritme terapèutic de la HP.

2. Malaltia venooclusiva pulmonar i hemangiomatosi capil·lar pulmonar (grup 1')

No hi ha establerta cap tipus de teràpia per a la MVOP. Els vasodilatadors i, sobretot, els prostanoides s'han d'usar amb precaució per raó de l'alt risc d'edema pulmonar. Es pot considerar la septostomia auricular, però normalment està limitada per l'hipoxèmia. L'única teràpia curativa per a la MVOP i l'hemangiomatosi capil·lar pulmonar és el trasplantament pulmonar[1].

3. HP per cardiopatia esquerra (grup 2)

Actualment, no hi ha cap teràpia específica per a l'HP causada per cardiopatia esquerra. El maneig ha d'anar orientat cap al tractament òptim de la malaltia subjacent. Cap fàrmac indicat per a la insuficiència cardíaca està contraindicat a causa de la HP. L'ús d'una teràpia específica de fàrmacs per a l'HAP no es recomana en pacients amb HP causada per cardiopatia esquerra[1].

4. HP per malalties pulmonars i/o hipoxèmia (grup 3)

Actualment no hi ha tractament específic per a la HP associada a l'MPOC o malalties pulmonars

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 116

Taula 4. Resum de fàrmacs específics per al tractament de la hipertensió pulmonar

Principi actiu	Presentacions disponibles	Indicacions	Via d'administració	Posologia	Reaccions adverses i precaucions	Interaccions	Cost unitari PVP iva
Epoprostenol	Flolan® 500 mcg (50 ml) vial	HAP classe funcional III, IV	Intravenosa contínua	Inici: 2ng/kg/min M: 20-40 ng/kg/min	– Asèpsia via central – Rebot – Cefalea, dolor mandibular, diarrea, rubefacció	– Augment risc hemorràgia amb fàrmacs que afecten l'agregació plaquetària	94,55 €
Treprostinil*	Remodulin® 1 mg/ml (20ml) Remodulin® 2,5 mg/ml (20ml) Remodulin® 5 mg/ml (20ml) Remodulin® 10 mg/ml (20ml)	HAPI classe funcional II a IV	Subcutània contínua	Inici: 2 ng/kg/min M: 40 ng/kg/min	– Dolor i inflamació local – Cefalea, dolor mandibular, diarrea, exantema	– Augment risc hemorràgia amb fàrmacs que afecten l'agregació plaquetària	3.265,6 €** 8.164 € 16.328 € 32.656 €
Lloprost	Ventavis® 10mcg/ml 1 ml	HAPI classe funcional III	Inhalada Diferents tipus de sistemes nebulitzadors	M: 2,5-5 mcg/inhalació; 6 o 9 sessions al dia	– Tos irritativa – Cefalea – Hipotensió – Edemes perifèrics	– Pot potenciar l'efecte d'agents antihipertensius – Augment risc hemorràgia amb fàrmacs que afecten l'agregació plaquetària	18,02 €
Bosentan	Tracleer® 125mg comp. Tracleer® 62,5 mg comp.	HAP classe funcional II, III	Oral	Inici: 62,5 mg/12h (4 setmanes) M: 125mg/12h	– Edemes perifèrics, cefalea i rubefacció – Elevació transaminases hepàtiques: seguiment mensual – Disminució Hemoglobina – No administrar en embaràs: ús de mètode anticonceptiu fiable – Proves embaràs mensuals	– No utilitzar bosentan amb: ciclosporina, glibenclamida, nevirapina – Disminueix eficàcia d'anticonceptius orals	42,44 €
Ambrisentan	Volibris® 10 mg comp. Volibris® 5 mg comp.	HAP classe funcional II, III	Oral	5-10 mg/24h	– Edemes perifèrics – Elevació transaminases hepàtiques – Disminució hemoglobina – No administrar en embaràs: ús de mètode anticonceptiu fiable – Proves embaràs mensuals	– Ciclosporina: limitar dosi ambrisentan a 5mg/dia	73,59 €
Sildenafil	Revatio® 20 mg comp.	HAP classe funcional II, III	Oral	Inici: 20 mg/8h M: 20-80 mg/8h	– Cefalea – Diarrea, dispèpsia – Retenció de líquids – Rubefacció – Visió borrosa, fotofòbia, irritació ocular. – Reducció agudesa visual	– No usar amb nitrats – Inhibidors de la HMG-CoA reductasa – Rifampicina – Ritonavir i saquinavir – Claritromicina: reducció dosi sildenafil a 20mg/24h. – Alfa-blocadors	6,27 €
Tadalafil	Adcirca® 20 mg comp.	HAP classe funcional II i III	Oral	40 mg/24h	– Cefalea – Diarrea, dispèpsia – Retenció de líquids – Rubefacció – Visió borrosa, fotofòbia, irritació ocular. – Reducció agudesa visual	– No usar amb nitrats – Alfa-blocadors (doxazosina) – Ritonavir – Rifampicina	10,69 €

M: manteniment.
Tots els fàrmacs específics són d'ús hospitalari.
* Treprostinil no ha estat aprovat pel procediment centralitzat, està aprovat a França i en altre països pel procés de reconeixement mutu.
** Si tenim en compte un pacient de 80 kg i dosi de 20ng/kg/min, el vial d'1mg/ml pot durar aproximadament uns 8 dies; el preu diari del tractament seria d'uns 370 €.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 117

intersticials. L'administració d'oxigen a llarg termini redueix parcialment l'evolució de la HP en l'MPOC. No s'aconsella l'ús d'una teràpia centrada en la HAP en aquests pacients ja que no hi ha dades sobre seguretat o eficàcia[1].

5. HPTEC (grup 4)

Els pacients amb HPTEC han de rebre anticoagulació de per vida, normalment amb antagonistes de vitamina K regulats a un INR entre 2,0 i 3,0. L'endoarterectomia[a] de l'artèria pulmonar (EAP) és el tractament d'elecció per pacients amb HPTEC, ja que és una opció potencialment curativa. La teràpia específica de fàrmacs per la HAP pot tenir un paper en tres casos diferents: a) si el pacient no és un candidat a cirurgia, b) si es considera que el tractament preoperatori és apropiat per millorar el perfil hemodinàmic i c) si el pacient presenta HP simptomàtica residual després de l'EAP. Actualment no s'ha aprovat cap tractament farmacològic a Europa ni Estats Units per la HPTEC[1].

a. Procediment quirúrgic que permet desobstruir una artèria, generalment a partir de l'extracció de plaques d'ateroma adherides a les parets.

BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A et al. Grupo de trabajo de la Sociedad Europa de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2009; 62 (12): 1464. E1-e58
2. Barberá JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2008; 61:170-84.
3. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Enton CP et al. Updated clinical classificaction of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54: S43-54.
4. Protocolos de Actuación en Hipertensión Arterial Pulmonar. Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Doce de Octubre. Diciembre 2007. Editores Médicos, S.A. EDIMSA. Consultado el: Mayo 2010.
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial Hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Car Med. 2006; 173:1023-30.
6. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007; 30: 104-9.
7. REHAP. Registro español de hipertensión arterial pulmonar. Disponible a: www.rehap.org. Consultat el 18/05/2010
8. Galie M, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hipertensión. Am J Respir Med 2003; 2:123-37.
9. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990; 112:485-91.
10. Barst Rj, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch Db et al. A comparison of continuos intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996;334:296-302.
11. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continous intravenous epoprostenol for pulmomary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern med 2000;132:425-34.
12. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Herve P et al. Long-term intravenous epoprostenol infusión in primary pulmonary hipertensión: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiiol 2002;40:780-8.
13. Olschewski H, Siminneau G, Galiè Nm Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002;347:322-9.
14. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharpies L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) form treatment of severe pulmonary hypertension. Heart 1993;328;1732-9.
15. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:800-4.
16. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussi M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N et al. Efficacy of long-term subcutáneos treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. Chest 21006;129:1636-43.
17. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin.receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo controlled study. Lancet 2001;358:1119-23.
18. Rubin LJ, Badesch DB, Narst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896-903.
19. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A et al. Cobination of bosentan with epoprsotenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004;24:353-9.
20. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a doublé-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:2093-100.
21. Galiè N, Behetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006;114:48-54.
22. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A et al. Ambrisentan therapy for pulmary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005;46:529-35.
23. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frsot A, Ghofrani HA et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results fo the ambisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doublé-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation 2008;117:3010-9.
24. Bathia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and long-term hemodybamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. Mayo Clin Proc 2003;78:1207-13.
25. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2003;108:2066-9.
26. Ghofrani HA, Schermuly RT, Roser F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1139-41.
27. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al. Sildenafil critrate therapy for pulmonary arterial hypertension. New Engl J Med 2005;353:2148-57.
28. Galiè N, Bruindage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Ciculation 2009;119:2894-903.
29. Oudiz RJ, Beardsworth A, Chan MLS et al. Blinded, long-term safety and efficacy of tadalafil in treatment for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2009:179, abstract A1042.

FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA

ho donem tot
contra la fam d'aquí

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

www.bancdelsaliments.org

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

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 119

REVISIÓ DE LA INTOXICACIÓ PER AMANITA PHALLOIDES

M. COLLS[1], L. PASTÓ[2]

[1]Resident de Farmàcia Hospitalària de 2n any. Servei Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona),

[2]Facultatiu adjunt als Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

El consum de bolets silvestres ha augmentat considerablement els últims anys i aquest fet ha comportat un augment en el nombre d'intoxicacions. L'espècie *Amanita phalloides* (farinera borda) és la causa del 2-10% del total d'intoxicacions per bolets i la responsable de més del 90% de les intoxicacions mortals. L'*Amanita phalloides* consta d'un barret carnós amb làmines blanques, un anell al voltant del peu i una volva que encercla la base. El color característic és el verd oliva si bé també hi ha exemplars groguencs o blancs.

Les intoxicacions són estacionals i es produeixen majoritàriament a la tardor que és l'època de més consum. Sovint, la ingesta accidental és deguda a una confusió amb bolets comestibles de característiques similars com poden ser algunes espècies del gènere Russula (llora i cualbra) o espècies de Thricoloma (verderol o fredolic). Es tracta d'una urgència mèdica ja que presenta una taxa de mortalitat d'un 80% i d'un 10% en els pacients amb tractament farmacològic precoç.

PATOGÈNIA

L'Amanita phalloides conté dos tipus de toxines: fal·loïdines i amanitines. Les fal·loïdines són heptapèptids cíclics que des del punt de vista clínic originen un procés gastrointestinal que apareix a les 6-8 hores de la ingesta.

Les amanitines són toxines termostables, mortals per a un adult a dosis de 0,1mg/kg. Un cop ingerides penetren a les cèl·lules de l'epiteli intestinal i passen a la circulació sistèmica. Són transportades per la membrana cel·lular de l'hepatòcit, s'eliminen per la bilis i tornen al fetge per circulació enterohepàtica.

L'Amanita phalloides conté dos tipus de toxines: fal·loïdines i amnitines

Imatge 1. Amanita phalloides (farinera borda). Font: www.gencat.cat

Actuen inhibint l'ARN polimerasa II i, per tant, la síntesi de proteïnes, principalment als teixits hepàtic i renal.

DIAGNÒSTIC

Per al diagnòstic s'ha de tenir en compte que es tracta d'una intoxicació amb un període de latència llarg (més de 6 hores). En cas que el pacient porti un exemplar del que ha consumit s'ha de guardar en una bossa sense refrigerar i consultar un especialista en mico-

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 120

Taula 1. Fases clíniques i simptomatologia de la intoxicació per *Amanita phalloides*

Fases	Duració	Símptomes
Primera	Fins a 12 hores post-ingestió	Asimptomàtica
Segona	12 hores - 24 hores post-ingestió	Dolor abdominal, nàusees, vòmits, diarrea i febrícula
Tercera	24 hores- 36 hores post-ingestió	Milloria clínica. Alteració de paràmetres de funció hepàtica.
Quarta	36 hores - 120 hores post-ingestió	Empitjorament de l'estat general. Pot evolucionar a hepatitis aguda greu i fracàs renal
Cinquena	120 hores post ingestió	Dependent del pacient, milloria de la funció hepàtica i recuperació o bé afectació multiorgànica amb insuficiència hepàtica o renal.

logia. També es pot fer una immunoanàlisi de toxines en orina fins a unes 48 hores post-ingesta, si bé el valor d'aquesta no està relacionat amb l'afectació a nivell hepàtic.

SIMPTOMATOLOGIA

El quadre clínic està caracteritzat per quatre fases. La primera és asimptomàtica i pot durar de 8 a 12 hores. Posteriorment, a les 24 hores post-ingestió, apareix un quadre similar a una gastroenteritis aguda amb dolor abdominal, nàusees, vòmits, diarrea i febrícula.

La tercera fase es caracteritza per una millora clínica del pacient però amb una alteració dels paràmetres de la funció hepàtica i renal. A les 36-48 hores post-ingestió es presenten els símptomes de l'afectació visceral i s'observa un empitjorament de l'estat general, amb subicterícia i signes de citòlisi hepàtica.

Pot evolucionar a una hepatitis aguda greu amb hiperbilirubinèmia, hipoglucèmia, coagulopatia i encefalopatia. També es pot produir un fracàs renal relacionat amb l'afectació hepàtica o per toxicitat directa de les amanitines. Si se supera aquesta fase, aproximadament cap al cinquè dia post-ingestió la citòlisi hepàtica comença a cedir i millora la coagulació.

L'expressivitat d'aquesta fase és molt variable, alguns pacients es recuperen espontàniament sense presentar dades clíniques d'afectació i altres presenten afectació multiorgànica i evolucionen amb insuficiència hepàtica, insuficiència renal aguda, pancreatitis o manifestacions neurològiques associades.

TRACTAMENT

El tractament s'ha d'instaurar al més aviat possible sense esperar la confirmació diagnòstica. Es recomana fer una descontaminació gàstrica i administrar 20-50 g de carbó activat per sonda nasogàstrica amb aspiració contínua durant 72 hores.

És important fer una reposició i un suport electrolític segons la monitorització dels paràmetres de la funció hepàtica i renal. Pel que fa al tractament farmacològic, es recomana administrar silibinina, una flavolignona que s'extreu de la llet del card *Silybum marianum* que actua impedint el transport de l'amanitina a l'interior de les cèl·lules de l'hepatòcit. La dosi total diària és de 20-50mg/kg en perfusió intravenosa, repartida cada 6 hores fins a la remissió dels símptomes. Es poden administrar altres fàrmacs com acetilcisteïna a dosis de 150 mg/kg/dia en perfusió contínua si es presenta insuficiència hepàtica, vitamina K a dosis de 10 mg/kg intravenosa si es detecten hemorràgies o penicil·lina G sòdica a dosis de 10^6 UI/dia, durant 7 dies que desplaça l'amanitina de la

El tractament s'ha d'instaurar el més aviat possible sense esperar la confirmació diagnòstica

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 121

unió a les proteïnes plasmàtiques i en facilita l'excreció renal. En els casos en què es cregui convenient, es poden utilitzar tècniques de depuració extracorpòria com hemodiàlisi o plasmafèresi. En cas de mala evolució es plantejarà el trasplantament hepàtic ortotòpic, amb l'encefalopatia hepàtica com a criteri acceptat per establir-ne la indicació.

CASOS CLÍNICS

El novembre del 2011, a l'Hospital de Bellvitge va ingressar una parella (home de 46 anys i dona de 37), intoxicats per ingestió d'uns exemplars d'*Amanita phalloides*, que van confondre amb fredolics. Van acudir a urgències vuit hores post-ingestió i presentaven vòmits i diarrea abundant.

Davant de la sospita d'intoxicació per Amanita es va fer un rentat gàstric amb carbó actiu, reposició de volum i es va iniciar tractament farmacològic amb silibinina, acetilcisteïna i bencilpenicil·lina. A les nou hores de l'ingrés el diagnòstic es va confirmar ja que es van detectar amatoxines en orina.

Es va fer un rentat gàstric amb carbó actiu i es va iniciar tractament amb silibinina, acetilcisteïna i bencilpenicil·lina

Transcorregudes 18 hores, presentaven alteració hepàtica i van ingressar a la UCI per control evolutiu. La funció hepàtica va empitjorar i a les 72 hores post-ingestió van presentar hepatitis aguda amb uns valors d'enzims hepàtics AST=205,63 kat/L, ALT=243,36 kat/L en l'home i AST=156,74 ukat/L, ALT=105,13 ukat/L en la dona. La pacient va evolucionar correctament i li van donar l'alta hospitalària als nou dies post-intoxicació amb una millora de la funció hepàtica i una funció renal inalterada. El pacient va continuar ingressat fins a 15 dies després de la intoxicació ja que va presentar empitjorament de la funció hepàtica amb valors de Factor V =10,5 UI/dL i TPr=2,95, i els metges es van plantejar la possibilitat de trasplantament hepàtic. Va ser alta amb milloria de la funció hepàtica però va presentar complicacions renals i hipertensió associada. Es va requerir tractament amb amlodipina per tractar la hipertensió, que no es va normalitzar fins passats quatre mesos.

CONCLUSIONS

La intoxicació per *Amanita phalloides* no és molt freqüent, però causa una elevada morbilitat i mortalitat. L'afectació és molt variable en cada cas, els pacients es poden recuperar espontàniament o bé presentar insuficiència hepàtica i fins i tot requerir un trasplantament hepàtic. Els factors que hi poden influir són la quantitat de toxina ingerida i la rapidesa de la instauració del tractament. Per tant, és important iniciar el tractament al més aviat possible, sense esperar la confirmació diagnòstica. Els fàrmacs disponibles actuen principalment bloquejant l'acció de les amanitines i actualment han permès disminuir la taxa de mortalitat d'un 80% a un 10%.

BIBLIOGRAFIA

1. J.F. Benítez-Macías, D. García-Gil, F.M. Brun-Romero, S. Nogué-Xarau. Intoxicaciones agudas por setas. Rev Clin Esp. 2009; 209(11):542-549
2. M.V. Catalina, O. Núñez, A. Ponferrada, L. Menchén, A. Matilla, G. Clemente, R. Bañares. Toxicidad hepática por ingesta de setas: curso clínico y nuevas perspectivas de tratamiento. Gastroenterol Hepatol 2003; 26(7):417-20
3. Ferenc T, Lukasiewicz B, Cie wierz J, Kowalczyk E. Poisonings with Amanita phalloides. Med Pr. 2009;60(5):415-26.
4. Juan Pastor A. Manual de consulta rápida urgencias. 3ª edició. Barcelona. Lettera Publicaciones maig 2012, p.227.
5. Arrillaga P, Laskibar X. Setas tóxicas e intoxicaciones. Sociedad de Ciencias Aranzadi. 2006. Munibe, suplement 22.
6. Catalina MV et als. Toxicidad hepática por ingesta de setas: curso clínico y nuevas perspectivas de tratamiento. Gastroenterol Hepatol 2003; 26 (7): 417-420.
7. Diaz J. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. Crit Care Med 2005; 33: 419- 426.
8. Vetter J. Toxins of Amanita phalloides. Toxicon 1998; 36: 13-24.
9. Kent R. Olso. Poisoning and drug overdose. 1a edició. San Francisco.Appleton & Lange, Stamford. 1990.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 122

INFECCIÓ PER *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

M. JAVALOYAS

Especialista en medicina interna, Hospital de Viladecans

Aquesta revisió tracta de la infecció per *Clostridium difficile* (ICD) i va precedida d'uns comentaris sobre la importància de la malaltia als hospitals, l'epidemiologia i l'etiopatogènia. En l'apartat de terapèutica fem èmfasi tant en els antibiòtics com en els tractaments alternatius. Entre els primers comentem més extensament la fidaxomicina a causa de les nombroses publicacions aparegudes últimament a la literatura mèdica. Si bé és un tema d'importància cabdal, la prevenció de la malaltia no hi està tractada ja que mereix una referència a part i faria massa extensa l'exposició.

INTRODUCCIÓ AL PROBLEMA I A L'ETIOLOGIA

La diarrea associada a l'ús d'antibiòtics és un fenomen ben conegut arreu del món, nascut a l'ambient hospitalari, amb una incidència d'entre el 5 i el 39% dels pacients tractats amb antibiòtics. Habitualment, té poca repercussió en el pacient i el quadre desapareix al cap de pocs dies de deixar l'antibiòtic. En el 10-25% de casos se sap que hi ha un agent causant específic. L'any 1978 es va saber que l'anomenada colitis pseudomembranosa era ocasionada per *Clostridium difficile* (CD), bacil anaerobi, grampositiu, formador d'espores i productor de toxines, molt estès a la natura i que es transmet fàcilment per via oral-fecal.

En els últims deu anys ha provocat brots de la malaltia en els hospitals que ha derivat a infeccions nosocomials habituals en alguns centres, amb una gravetat i un pronòstic variables i que són responsables d'un increment de l'estada hospitalària, de la despesa sanitària i de la mortalitat. Així, la infecció per aquest agent pot ocasionar alteracions molt greus, amb evolucions que depenen d'una part de les malalties de base del pacient i, de l'altra, de la virulència del microorganisme provocada, com veurem a continuació, per la producció de determinades toxines.[1]

En els últims deu anys *Clostridium difficile* ha provocat brots de la malaltia en els hospitals que ha derivat a infeccions nosocomials habituals en alguns centres

EPIDEMIOLOGIA

Des de l'any 2000, les taxes d'infecció per *Clostridium difficile* (ICD) s'han incrementat progressivament als USA, Canadà i Europa, sobretot en la població gran. Als USA, en el període 1993-2003, el nombre d'altes hospitalàries va passar de 35 a 62 pacients per 100.000 habitants i la mortalitat de 20.3 a 50.2.[2] A la regió del Quebec es va registrar un increment exponencial de les necessitats de vancomicina i un augment de les recurrències després del tractament amb metronidazole. No tan sols això, sinó també un augment de la gravetat de la clínica, associada en alguns àmbits a la soca BI/NAP1/027, que té més capacitat de produir toxina i que ha estat un factor independent de mal pronòstic en algunes sèries amb el desenvolupament de megacòlon tòxic, xoc sèptic i perforació, inclosos pacients pediàtrics. En un estudi fet el 2008, el risc d'adquirir la malaltia per aquesta soca era per edat avançada, comorbiditat (índex de Charlson alt) i ús recent d'antibiòtics. La mortalitat es va associar a l'edat superior als 65 anys i als ribotipats 018 i 56.

L'estudi EPINE,[3] fet al nostre país en el període 1999-2007, va evidenciar un increment de la prevalença de 3.9 a 12.2 casos per 10.000 habitants, que va associar a l'augment de l'ús d'antibiòtics, l'edat avançada, la nutrició enteral i el tractament immunosupressor. Només en dos casos es va aïllar el ribotip 027. Finalment, esmentar un estudi recent de la ciutat de Barcelona amb 365 episodis (incidència anual de 22.5 per 100.000 habitants), el 33% del quals van

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 123

tenir una evolució desfavorable (recidiva, intervenció quirúrgica o mort) associada a l'ús d'IBP, un recompte leucocitari superior a 15.000 i una edat superior als 65 anys. En conjunt, la taxa de mortalitat es calcula al voltant de 6,9% als 30 dies i del 16,7% a l'any. Per altra banda, és important remarcar que segons el estudi consultat, la taxa d'infecció per CD adquirida a la comunitat és de l'11 al 28% dels casos.

FACTORS PREDISPOSANTS

Des de la descripció es van identificar tot un seguit de factors predisposats entre el quals destacava la presa prèvia d'antibiòtics, tradicionalment la clindamicina, l'ampicil·lina i les cefalosporines. Actualment, els principals antibiòtics predisposants es consideren les quinolones, si bé qualsevol antibiòtic pot estar implicat en l'etiopatogènia de la malaltia, fins i tot el metronidazole i la vancomicina, que són els antibiòtics emprats en el tractament.[4,5]

Però, a més, s'han identificat altres factors determinants del desenvolupament de la malaltia com la inhibició àcida gàstrica, l'edat avançada, la cirurgia prèvia gastrointestinal i els dispositius per a alimentació enteral. Un treball recent portat a terme a l'Hospital Clínic de Barcelona amb 51 pacients, va demostrar com a factors afavoridors en l'anàlisi univariant, a part de l'ús d'antibiòtics, cefalosporines i quinolones, un índex de Charlson alt, la insuficiència renal crònica, la immunosupressió, l'ús previ de sonda nasogàstrica, la desnutrició i una estada hospitalària per sobre dels 24 dies. L'anàlisi multivariant va identificar la desnutrició (albúmina inferior a 3,5 g/dl), els inhibidors de la bomba de protons, les cefalosporines i les quinolones com els principals factors afavoridors.

PATOGÈNIA

Només les soques productores de toxines són patògenes, especialment quan hi ha producció de toxines A (enterotoxina) i B (citotoxina), la mutació (deleció) de soques tcd C i la producció de la toxina binària (cdtA i cdtB). La malaltia es transmet en forma d'espores, que es poden establir durant llargs períodes —mesos i anys— en les superfícies, circumstància que fa que en algun moment siguin ingerides i colonitzin el tracte digestiu.[1] Aquesta colonització és especialment freqüent al medi hospitalari, sobretot en pacients ingressats més d'una setmana (fins a un 20% del casos). A l'ambient comunitari la colonització intestinal no passa del 3%. En aquestes circumstàncies, el que fan els antibiòtics és afavorir el pas de colonització a infecció mitjançant l'alteració de la flora intestinal normal. Una vegada establertes a l'intestí, les espores germinen, proliferen i produeixen toxines que destrueixen la barrera mucosa del còlon i provoquen diarrea i, en alguns casos, pseudomembranes. S'ha comprovat que en els brots epidèmics, les soques implicades tenen una capacitat molt superior de produir toxines que en els casos aïllats.

CLÍNICA

L'escenari més corrent és el d'un pacient gran, hospitalitzat, amb malalties de base descompensades o no, en el context d'una malaltia infecciosa comunitària o nosocomial i que rep antibiòtics d'ampli espectre, a més amb una incidència creixent. Pot afectar pacients amb malaltia inflamatòria intestinal (malaltia de Crohn i colitis ulcerosa) en els quals la presència d'anèmia (amb hemoglobina inferior a 9 g/dl), albúmina sèrica inferior a 3 g/dl o creatinina per sobre de 1,5 mg/dl, són factors predictius independents d'evolució greu.

Es caracteritza per un quadre general inicial, amb malestar, anorèxia i nàusees. Pot aparèixer febrícula o febre alta, a vegades amb esgarrifances. Gairebé en tots els casos hi ha diarrea. Pot ser lleu i autolimitada o bé enteroinvasiva amb presència de sang i moc. Les formes més greus evolucionen amb megacòlon tòxic i sèpsia, en el context d'un ili adinàmic. Apareix leucocitosi i fracàs renal.[6]

Una vegada tractat i aparentment resolt el quadre, hi pot haver recurrències, concretament un 15% després del primer episodi, un 40% després del segon i més del 66% després de tercer episodi, a causa de l'alteració de la flora fecal de resultes del mateix tractament antibiòtic que es fa servir per a la malaltia. A més, hem de fer menció a la forma d'evolució fulminat que fins i tot pot cursar sense diarrea i que es manifesta amb sèpsia, abdomen agut o ili colònic i que en molts casos pot requerir una colectomia.

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic requereix la presència de diarrea definida per tres o més deposicions no consistents, durant

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 124

dos dies o més i a part d'això aïllar la toxina o la soca de *C. difficile* que sigui productora en la femta (es poden aïllar soques que no siguin productores de toxina i aquestes no es consideren patògenes i, per tant, no són part del diagnòstic) o bé visualitzar pseudomembranes a la colonoscòpia. És cert que és possible trobar toxina de *C. difficile* o soques productores en pacients asimptomàtics, però aquests casos no requereixen tractament i, per tant, la recerca no està indicada si no hi ha clínica.[6,7]

Al nostre país, opinions d'experts afirmen que la ICD està infradiagnosticada per diversos motius: una sospita clínica baixa, sobretot en pacients més grans de 65 anys, desconeixement del fet que hi ha adquisició comunitària de la malaltia i l'ús de tècniques diagnòstiques poc sensibles. Algunes autoritats opinen que les toxines per CD haurien de ser detectades rutinàriament amb mètodes adequats en totes les mostres de femta, no formes de qualsevol origen.

TRACTAMENT I PRONÒSTIC

La primera mesura que s'ha d'intentar és retirar els antibiòtics que rep el pacient, maniobra que no sempre és possible. En un 15-20% dels casos, el quadre clínic desapareix només amb aquesta mesura. És molt important evitar l'administració de antiperistàltics o opiacis, especialment si la malaltia és greu.

El fàrmac ideal per fer el tractament de la ICD s'ha de poder administrar per via oral i arribar a concentracions altes al llum del còlon i alhora preservar la microflora de l'intestí normal. A més de tenir una bona tolerància, ha d'evitar les recurrències.[8]

Els antibiòtics de primera línia que es fan servir, aprovats per la majoria de les guies terapèutiques, són el metronidazole i la vancomicina. El metronidazole no ha estat aprovat als USA per l'FDA; s'absorbeix en el tracte gastrointestinal i gràcies a l'alta permeabilitat de la mucosa, arriba a nivells terapèutics a la femta. No es fa servir a partir de la segona recurrència pel risc de neuropatia. L'eficàcia de metronidazole i vancomicina per als casos lleus i moderats és similar, amb una taxa de recurrència del 20-30%. Si bé vancomicina sembla preservar més la flora intestinal, per un altra banda desenvolupa més resistències que metronidazole.[9]

Si la malaltia és lleu o moderada farem servir metronidazole 500mg/8h. Si és greu, administrarem

La desnutrició, els inhibidors de la bomba de protons, les cefalosporines i les quinolones són els principals factors afavoridors

vancomicina 125mg/6h, en reconstitució, per via oral. Si l'evolució del quadre és molt greu, els dos antibiòtics es poden associar i administrar ènemes de vancomicina (500mg en 100ml de sèrum fisiològic cada 6-8 hores).

La via d'administració preferent és l'oral, fins i tot per sonda nasogàstrica en el pacient crític. El metronidazole IV també és efectiu quan hi ha diarrea però no quan hi ha ili adinàmic.

La durada del tractament és entre 10 i 14 dies. No ha de ser inferior a sis dies encara que la resposta sigui ràpida.[7] Malauradament, les taxes de resposta al metronidazole en les últimes experiències s'han reduït del 94 al 62-78%, motiu pel qual es busquen alternatives que poden ser teicoplanina, bacitracina, àcid fusídic, tigeciclina i rifaximina.

Per tant, el principal repte no està en la decisió d'aplicar un tractament inicial, que sabem que té una resposta amb taxes acceptables en la majoria d'estudis, sinó en el fet que en el 15-30% dels pacients hi ha recurrència de la diarrea (per la mateixa soca o per una soca diferent). Quan es tracta de la primera recurrència, el tractament serà el mateix que hem fet servir al primer episodi. A la taula 1 apareix el règim de vancomicina que s'utilitza quan hi ha una segona recurrència. I el problema s'agreuja en cas de noves recurrències, ja que no hi ha estudis controlats per avaluar l'eficàcia de la resposta. La taula 1 mostra algunes alternatives que a continuació discutirem. En el cas de presentació o evolució fulminant s'ha suggerit tigeciclina si no hi ha resposta a vancomicina oral més metronidazole IV.

Les alternatives als antibiòtics clàssics vénen donades per antibiòtics nous i per tractaments alternatius. Entre els primers citarem:

– Rifaximina, antibiòtic selectiu gastrointestinal amb espectre antimicrobià ampli i amb bona activitat contra CD. Si bé falta més experiència, ha demos-

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 125

Taula 1. Esquemes de tractament de l'ICD segon gravetat

Primer episodi i primera recurrència	• Metronidazole 500 mg/8h (malaltia lleu-moderada) o vancomicina 125 mg/ 6h (malaltia greu). Curs clínic molt greu: associar els dos i administrar ènemes de vancomicina (500 mg en 100 SF/ 6-8h) Potencials alternatives: teicoplanina, bacitracina, rifaximina
Recurrències (segona i més)	• Segona recurrència: – vancomicina 125mg/ 6h 10-14 dies + – vancomicina 125mg/ 12h 1 setmana + – vancomicina 125 mg/ 2-3 dies durant 2-8 setmanes • Recurrències repetides: pocs estudis controlats
ICD fulminant	• Vancomicina oral o SNG més metronidazole EV. Alguns estudis amb tigeciclina. • Si no hi ha resposta: colectomia

El principal problema està en el fet que en el 15-30% dels pacients hi ha recurrència de la diarrea

trat una taxa de curació del 86% en dones amb recurrències. Poden aparèixer resistències.

– Tigeciclina, tampoc hi ha molta experiència i encara que les respostes han estat bones, poden aparèixer microorganismes resistents, motiu pel qual s'ha d'utilitzar amb precaució.

– Teicoplanina, ha demostrat eficàcia en la millora dels símptomes d'ICD, si bé cal tenir en compte la relació cost-benefici.

– Fidaxomicina,[10,11] és l'antibiòtic de la família dels macròlids que més impacte ha tingut en els últims temps ja que presenta un espectre d'acció gairebé específic per al CD, un impacte mínim en la flora fecal fisiològica, perquè no té activitat contra els gramnegatius i molt petita contra *Bacteroides fragilis*, fet que fa que es mantingui resistència a la colonització pel CD i actuï com a protector. Presenta una activitat excel·lent in vitro. Se n'administren 200 mg, dos cops al dia, per via oral, durant 10 dies. En no ser absorbit per la mucosa intestinal arriba a altes concentracions fecals i, a més, té un efecte postantibiòtic prolongat. En els assaigs clínics s'ha demostrat la no inferioritat amb relació a vancomicina, si bé en el grup que va rebre fidaxomicina hi va haver una taxa significativament inferior de recurrències, exceptuant la infecció per la soca 027. Fidaxomicina té poca inducció de resistències. Assaigs més recents han demostrat la no inferioritat amb relació a vancomicina però tan sols en casos lleus i moderats, és a dir, no podem dir el mateix davant de casos greus. De moment, la indicació és en pacients que presenten recurrència de la malaltia després d'haver administrat el tractament utilitzat en el primer episodi de l'ICD. A més, s'ha de valorar amb cura l'autèntica eficàcia del fàrmac per raó de l'elevat preu de comercialització.

Quant als tractaments que no inclouen antibiòtics cal destacar:

– *Trasplantament fecal*. El principi d'aplicació es basa en el concepte que els microorganismes de la femta de donants sans poden restablir protecció contra el CD. Estaria indicat en casos de diverses recurrències. Al donant se li determinen les serologies corresponents a les malalties transmissibles. El trasplantament es fa amb colonoscòpia i la femta prèviament tractada es diposita preferentment a l'íleum terminal i al còlon dret. S'ha descrit una efectivitat del 90%, amb respostes mantingudes, amb una mitjana de 17 mesos.[12,13] A banda de la difícil acceptació que pot tenir pel fet de ser una teràpia desagradable estèticament, els inconvenients són

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 126

els riscs (mínims) de transmetre microorganismes del donat i el risc (teòric) de malaltia intestinal per sobrecreixement bacterià.

– *Probiòtics*. L'eficàcia és polèmica. La indicació per administrar *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus spp*, que són els que més s'han utilitzat, en forma de càpsules o pols, està basada en la restauració de l'equilibri de la flora gastrointestinal, la reducció de l'adhesió dels microbis patògens i la millora de la immunitat local i de la integritat de la barrera mucosa en pacients que reben antibiòtics.[14] Així, redueixen el risc d'ICD en els pacients hospitalitzats. Estan contraindicats en persones greument immunodeprimides, en les portadores de catèter central amb nutrició parenteral i en nounats, ja que poden desenvolupar bacterièmia. La dosi depèn del microorganisme administrat, generalment com a tractament adjuvant de la teràpia antibiòtica.

– *Immunoglobulines IV*. Les Ig IV han estat administrades a pacients amb malaltia greu i recurrent, com a tractament adjuvant quan hi hagut fallida dels tractaments clàssics i alternatius i es planteja la intervenció quirúrgica. En les comunicacions publicades la mortalitat ha estat per sobre del 50%.

– *Anticossos monoclonals*. Els escassos treballs publicats, assaigs aleatoritzats, a doble cec, han demostrat una reducció del 72% de recurrències comparats amb placebo, però sense influència en la gravetat de la infecció i la durada de la diarrea. Per tant, el rol està més a prop de la protecció contra les toxines del CD.

PRONÒSTIC

Tradicionalment, el pronòstic de la malaltia ha estat bo, amb una mortalitat del 0.6-3.5%, però en els últims cinc anys les taxes s'han incrementat el 7%, probablement per l'augment de l'edat dels pacients i el tipus de soca responsable.[15,16] En una comunicació de la Universitat de San Diego apareguda fa poc, els factors de risc associats a complicacions (colectomia, mortalitat), van ser la supressió de la secreció àcida del estómac, l'edat per sobre del 80 anys i la necessitat d'ingrés hospitalari per diarrea per CD. Els autors fan èmfasi en la supressió àcida per IBP com el principal factor de risc de mala evolució.

BIBLIOGRAFIA

1. Lo Vecchio A, Zacur GM. Clostridium Difficile Infection. An Update on Epidemiology, Risk Factors, and Therapeutic Options. Curr Opin Gastroenterol 2012;28: 1-9
2. Kuijpera EJ, van Disselb JT and Wilcox MH. Clostridium difficile: changing epidemiology and new treatment options. Current Opinion in Infectious Diseases 2007, 20:376–383
3. Asensio A, Vaque-Rafart J,Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero J, López-Fernández F, Trilla-Garcia A, Canton R, EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. EUROSURVEILLANCE Vol . 13 · Issues 7–9 · Jul–Sep 2008
4. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, and Muto C. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:S19–31
5. Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments and outcomes. J Infect 2009; 58:403-410.
6. Bartlett JG and Gerding DN. Clinical Recognition and Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:S12–8
7. Cohen SH, Gerding DN, Johnson Dn at al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society od America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiology 2010; 31: 441-455.
8. Gerding DN, Muto CA, and Owens RC. Treatment of *Clostridium difficile* Infection. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:S32–42
9. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMST,2 and Davis MB. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. Clinical Infectious Diseases 2007; 45:302–7
10. Stevens V, Onufrak N, Brown J. Fidaxomicin: Balancing evidence and economics (editorial). Am J Health-Syst Pharm, 2012; 69: 931.
11. Crawford T, Huegen E, Danzinger L. Fidaxomicina: A novel macrocyclic antibiotic for the treatment of Clostridium difficile infection. Am J Health-Syst Pharm, 2012; 69: 933-943.
12. Bakken JS, Borody T, Brand LJ et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011; 9: 1044-1049.
13. Brand LJ, Arionadis OC, Mellow M et al. Long-term-follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol, 2012; doi: 10.1038/ajg.2012.60.
14. Boyanova L, Milov I. Coadministration of Probiotics Witn Antibiotics. Why, When and for How Long?. Expert Rev Anti Infect Ther 2012; 10: 407-409.
15. Rosemary H. Morrison, Natalie S. Hall, Said M, Rice T, Groff H, Brodine SK, Slymen D, Lederman ER. Risk Factors Associated With Complications and Mortality in Patients With Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious Diseases 2011; 53(12):1173–8.
16. Morrison RH, Hall NS, Said M, Rice T, Groff H, Brodine SK et al. Risk Factors Associated With Complications and Mortality in Patients With Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious Diseases 2011;53(12):1173–8.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 127

ESTUDI INICIAL D'EL PATRÓ D'UTILITZACIÓ DE PLANTES MEDICINALS DURANT L'EMBARÀS

E. NOGUÉ[1], P. MODAMIO[2], C. GAMUNDI[3], C.F. LASTRA[2], E.L. MARIÑO[2]

[1]Estudiant de treball orientat a la farmàcia assistencial i social, Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia Dept. de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, [2]Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia, Dept. de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, [3]Servei de Farmàcia Hospitalaria, Clínica Pilar Sant Jordi, Barcelona

Part d'aquest treball va ser presentat en format pòster en el VII Congrés Nacional d'Atenció Farmacèutica. Vigo, 29 de setembre – 1 d'octubre de 2011

Des dels orígens de la humanitat, la població ha utilitzat les plantes medicinals per millorar el seu estat de salut. Amb l'aparició dels medicaments elaborats industrialment, les plantes van quedar relegades a un segon pla, i sovint són considerades remeis casolans[1].

Tot i així, durant els últims anys l'ús de plantes medicinals ha experimentat un augment important. Segons l'estudi INFITO[2], un de cada tres espanyols consumeix plantes medicinals (33%) i d'aquests, el 71,4% són dones i d'edat madura (més grans de 36 anys). Un altre estudi sobre la dispensació de fitoteràpia a oficines de farmàcia catalanes[3] situa l'ús de les plantes medicinals en un 43%. Segons aquest estudi, el 5,6% de les plantes consumides van ser utilitzades per a trastorns femenins comuns entre els quals podem incloure els corresponents a la menopausa o l'embaràs.

En el cas de la gestació, els canvis hormonals i físics que es produeixen en el cos de la gestant poden afectar la farmacocinètica i la farmacodinàmia[4], possibilitat que comporta la restricció dels medicaments clàssics d'origen químic a causa dels potencials efectes adversos que poden tenir per a la mare o l'embrió. En aquest sentit, quan apareixen alguns trastorns menors durant l'embaràs la tendència és a rebutjar els medicaments clàssics i utilitzar més teràpies alternatives com ara les plantes medicinals.

Hi ha diferents estudis sobre la utilització de plantes medicinals en embarassades a diversos països. Així, un estudi al Canadà en situa l'ús en un 9% de les embarassades[5], a Noruega, en un 36%[6] i un estudi a Nigèria el situa en un 67,5%[7]. Tot i així, a la bibliografia no hem trobat estudis sobre l'ús de plantes medicinals durant l'embaràs en el nostre país. L'objectiu d'aquest estudi inicial va ser determinar el patró d'utilització de plantes medicinals entre les gestants, un cop ja han tingut el fill.

Quan apareixen trastorns menors durant l'embaràs, la tendència és a rebutjar els medicaments clàssics i utilitzar més teràpies alternatives com ara les plantes medicinals

MATERIALS I MÈTODES

Estudi transversal descriptiu basat en una enquesta, dut a terme a la Clínica Pilar Sant Jordi, de Barcelona, durant un període de 30 dies (entre els mesos de novembre i desembre del 2010). Va incloure totes les pacients amb nacionalitat espanyola que després del part van voler participar en l'estudi aportant informació sobre el patró d'ús de plantes medicinals durant el període de gestació. Van quedar excloses les dones amb problemes de postpart o amb nounats prematurs.

Vam dissenyar un qüestionari que constava de 18 preguntes i que tenia en compte variables sociodemogràfiques (edat, nombre d'embarassos anteriors, estat civil i nivell d'estudis) i variables clíniques (malalties cròniques, medicació crònica). Vam definir *planta medicinal* com tot tipus de producte (tant administrat per via oral com per via tòpica) manufacturat a partir d'herbes i que s'utilitza per obtenir un benefici en la salut.

Per estudiar el patró d'ús, vam analitzar les variables següents: tipus de planta, moment de l'embaràs en què en va prendre, durada de la utilització, forma d'administració, motiu pel qual va prendre la planta, millora dels símptomes i possibles efectes adversos.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 128

També vam preguntar qui va recomanar la planta, el lloc d'adquisició, la informació rebuda, la qualitat de la informació i la possibilitat de tornar-ne a prendre en cas d'un embaràs nou.

El tractament de les dades s'ha fet d'acord amb la llei orgànica 15/1999, del 13 de desembre, de Protecció de Dades de Caràcter Personal[8]. Vam fer una anàlisi estadística descriptiva de les dades, mitjançant l'*Statiscal Package for Social Sciences (SPSS Statistics)*, versió 17.0.

RESULTATS

Durant el període d'estudi (un mes) vam aconseguir una mostra total de 52 mares. La taula 1 detalla les variables sociodemogràfiques de la mostra de l'estudi i la relació amb l'ús de plantes medicinals durant l'embaràs. Pel que fa a l'ús de plantes abans de l'embaràs, el 65,4% (n = 34) de les enquestades n'havien pres alguna vegada i el 34,6% (n = 18) no n'havia pres mai. El 46,2% de les gestants van utilitzar plantes medicinals durant l'embaràs mentre que la resta no va utilitzar-ne per diferents motius (figura 1). Els tipus de plantes medicinals utilitzades estan a la figura 2 i les majoritàries són la camamilla, la valeriana i el poliol.

Quant al patró d'ús, el 54,2% (n = 13) van utilitzar plantes durant tot l'embaràs, el 37,5% (n = 9) durant el tercer trimestre i el 8,3% (n = 2) restant el primer trimestre. La durada del tractament va ser d'entre 1 i 3 dies en el 83,3% (n = 20) de les enquestades. La forma d'administració majoritària van ser infusions, amb un 73,5% (n = 25), i 20,6% (n = 7) en forma de comprimits o càpsules. El 58,3% (n = 14) de les usuàries

El 46,2% de les gestants van utilitzar plantes medicinals durant l'embaràs mentre que la resta no va utilitzar-ne per diferents motius

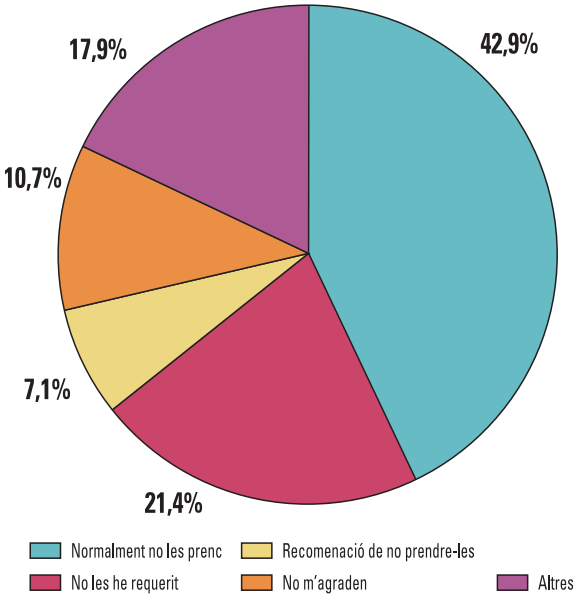


Figura 1. Motius pels quals no van prendre la planta medicinal

Taula 1. Característiques de les dones participants a l'estudi

Característiques		Total (%)	N. de dones que utilitzaven plantes durant embaràs (%)	*p*
Edat	26-30	13 (25)	7 (53,8)	0,521
	31-35	23 (44,2)	11 (47,8)	0,829
	≥36	16 (30,8)	6 (37,5)	0,404
Embarassos anteriors	0	28 (53,8)	12 (42,9)	0,606
	≥1	24 (46,2)	12 (50)	0,606
Estat civil	Casada/convivint	46 (88,5)	23 (50)	0,199
	Soltera	6 (11,5)	1 (16,7)	0,199
Nivell d'estudis	Bàsics	2 (3,8)	0 (0)	0,493
	Superiors	17 (32,7)	5 (29,4)	0,091
	Universitaris	33 (63,5)	19 (57,6)	0,029

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 129

de plantes medicinals durant l'embaràs sí que van notar una millora dels símptomes i només un 4,2% (n = 1) va notar algun efecte advers. La figura 3 detalla les persones que varen recomanar-ne l'ús.

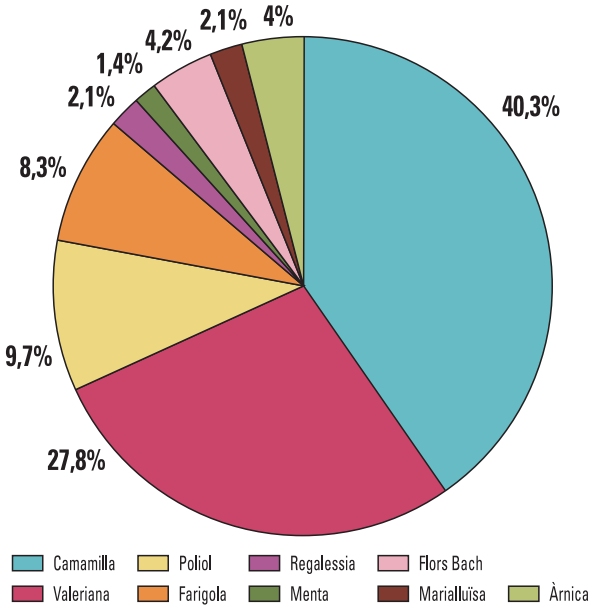


Figura 2. Plantes medicinals utilitzades

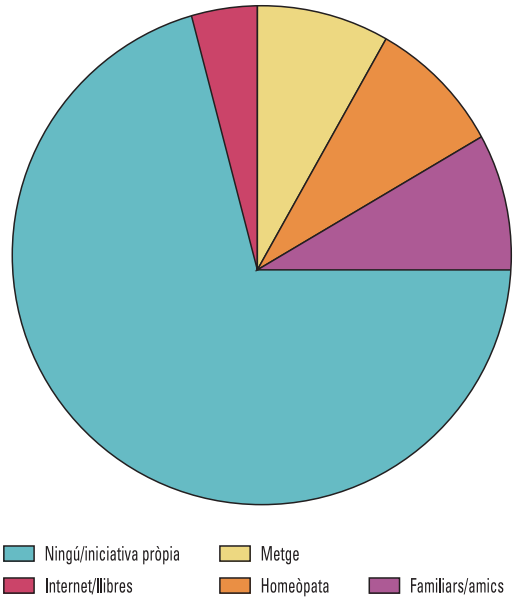


Figura 3. Persona que va recomanar l'ús de plantes medicinals

El lloc d'adquisició va ser en el 50,0% de casos (n = 12) supermercats o grans superfícies i en el 29,2% (n = 7) l'oficina de farmàcia. El 66,7% (n = 16) no va rebre informació prèvia sobre com prendre la planta. De les pacients que sí que van rebre informació, el 30,0% (n = 3) la van rebre del farmacèutic. Un 44,4% (n=4) qualificà com a extensa la informació i com a normal un 55,6% (n=5). Totes les pacients repetirien l'ús en cas d'un embaràs nou.

DISCUSSIÓ

A Espanya, la utilització de plantes medicinals durant l'embaràs sembla un fet habitual (un 46,2% de les enquestades van ser-ne consumidores durant l'embaràs). Aquest valor va ser més alt que en els altres estudis comparats que van obtenir valors entre 9 i 36%[6,9,10]. L'enquesta va ser dissenyada exclusivament per conèixer l'ús de plantes medicinals durant l'embaràs, aspecte que va afavorir l'obtenció de dades. A més, l'entrevista a cada dona per separat, va ajudar a la comprensió de l'enquesta. Tot i així, aquest valor més elevat pot ser explicat per la grandària de la mostra en tractar-se d'un estudi inicial; a causa de biaixos de memòria ja que les enquestes van ser aplicades a dones després del part, o biaixos de selecció de la població, ja que les dones amb problemes de salut o amb nens amb alguna alteració, no van ser incloses a l'estudi[6].

L'ús de plantes durant l'embaràs va decréixer amb relació a l'ús anterior a l'estat d'embaràs (46,2% *vs.* 65,4%). Aquesta davallada pot ser deguda a un augment del coneixement de les substàncies o productes que es poden prendre durant l'embaràs (entre altres les plantes medicinals) i, per tant, que les dones redueixin el seu ús per evitar potencials problemes, i/o també perquè la grandària de la mostra hagi influït en aquesta dada.Com a la resta d'estudis[10,11], les dones amb formació universitària van ser les que van utilitzar més plantes durant l'embaràs (57,6%, p<0,029).

La camamilla, la valeriana i el poliol van ser les plantes més usades entre les embarassades. En el cas de camamilla i valeriana, ja havien estat detectades en altres països com unes de les més utilitzades[10]. En canvi, el poliol, tot i ser una de les plantes més consumides en el nostre país[12], no apareix en cap estudi anterior fet a embarassades, segurament perquè té una distribució geogràfica de sud, oest i centre d'Europa[13].

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 130

La majoria de les enquestades van consumir plantes durant tot el període de gestació (54,2%) i un 8,3% només el primer trimestre. Això es tradueix en una proporció bastant gran de dones que van utilitzar plantes medicinals el primer trimestre, que és el període embrionari. Durant aquesta etapa hi ha el risc màxim de teratogènesi a causa dels processos de diferenciació que es produeixen[4]. Com que de la majoria de plantes medicinals se'n desconeix la seguretat durant l'embaràs, aquest ús durant el primer trimestre hauria d'estar més restringit.

Pel que fa a la millora dels símptomes, només un 58,3% va notar alguna millora. Aquest percentatge pot representar un ús excessiu de les plantes o fins i tot innecessari. A més, també pot implicar una manca d'efectivitat de la planta medicinal, per diferents motius com, per exemple, infradosificació.

En aquest estudi, el 70,8% de les enquestades havien pres la planta medicinal per iniciativa pròpia o no els l'havia recomanat ningú. Aquest fet pot ser degut a un augment en el coneixement de la població en general de les plantes o també una conseqüència de l'automedicació en associar l'origen natural de les plantes medicinals a l'absència d'efectes adversos o interaccions, fet que origina que no se n'informi als professionals sanitaris[14].

Pel que fa al patró d'ús, destaca que les dones més grans de 36 anys adquirien les plantes medicinals a l'oficina de farmàcia i no pas en altres establiments. Això pot ser gràcies a un més gran coneixement del paper del farmacèutic i el fet de considerar l'oficina de farmàcia un centre de salut. Ara bé, el percentatge de consumidores que no van rebre informació sobre com prendre la planta medicinal és molt alt (66,7%), fet que pot indicar que les embarassades no volen consultar els professionals de la salut la informació necessària per prendre aquestes plantes amb seguretat.

CONCLUSIONS

En el nostre entorn, el consum de plantes medicinals en l'embaràs es preveu elevat, amb un percentatge més alt que en estudis similars fets en altres països (entre un 9 i un 36%), encara que probablement sigui per causa de la mida de la mostra al ser un estudi inicial. El fet que la dona sigui la més gran consumidora de serveis sanitaris unit a la falta d'informació sobre la seguretat de les plantes medicinals en l'embaràs i l'augment potencial de l'ús, fa necessari dur a terme més estudis en aquest camp. Per tot això, el paper del farmacèutic és fonamental per aconseguir un ús segur i responsable de les plantes medicinals durant l'embaràs.

REFERÈNCIES

1. Alonso MJ, Capdevila C. Estudio descriptivo de la dispensación de fitoterapia en la farmacia catalana. Rev Fitoterapia. 2005;5(1):31-9.
2. INFITO. Investigación sobre los hábitos de consumo de plantas con fines terapéuticos en España. Març 2008. Disponible a: http://www.fitoterapia.net/img/pdf/infito-estudio-consumo-2007.pdf [consultat el 10 de gener de 2011].
3. Alonso MJ. Plantas medicinales: del uso tradicional al criterio científico. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Març 2010. Disponible a: http://www.fitoterapia.net/biblioteca/pdf/MJ_Alonso_RAFC.pdf [consultat el 10 de gener de 2011].
4. Rams N. Medicaments i embaràs (1). Butll Inf Ter 2005;18(2): 7-8.
5. Moussally K, Oraichi D, Bérard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:454–61.
6. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;13:371-80.
7. Fakeye TO, Adisa R, Musa IE. Attitude and use of herbal medicines among pregnant women in Nigeria. BMC Complement Altern Med 2009;9:53.
8. Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, nº 298, (14-12-1999).
9. Broussard CS, Louik C, Honein MA, Mitchell AA. Herbal use before and during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2010;202:443.e1-6.
10. Forster DA, Denning A, Wills G, Bolger M, McCarthy E. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women. BMC Pregnancy and Childbirth 2006;6:21. Disponible a: http://www.biomedcentral.com/1471-2393/6/21 [consultat el 10 de gener de 2011].
11. Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:151-9.
12. Sanfélix J, Palop V, Rubio E, Martínez-Mir I. Consumo de hierbas medicinales y medicamentos. Aten Primaria 2001;28(5): 311-4.
13. Muñoz LM, Alonso MT, Santos MT. Plantas medicinales españolas. Mentha pulegium l. (labiatae) (poleo, poleo-menta). Stud bot Univ Salamanca 1998;17:97-107.
14. Bosh M, Bonafont X. Efecte de l'ús de plantes medicinals en el període perioperatori. Butll Inf Ter 2009;21(4):19-23.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 131

FITOTERÀPIA I HOMEOPATIA, QUÈ EN SABEN ELS NOSTRES PACIENTS

M.J. ALONSO

Vocal de Plantes Medicinals i Homeopatia del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona, membre de Junta de la SEFIT *(Sociedad Española de Fitoterapia)*

Des de les oficines de farmàcia detectem sovint que si bé estem en un moment en què la informació sobre temes de salut bombardeja el consumidor des de tots els mitjans de comunicació, aquesta informació no sempre és de bona qualitat i fiable i sovint genera desinformació, informació errònia i mites que porten a un ús poc racional dels recursos que el pacient té a l'abast per a l'autocura de la salut. Això és particularment inquietant quan es tracta de productes posicionats com a complements alimentaris i que el consumidor pot adquirir en canals distints al de la farmàcia en els quals no compta amb l'assessorament i tutela d'un professional de la salut.

És el que passa en el cas de les plantes medicinals que es poden trobar com a medicaments però també com a complements alimentosos o plantes de venda lliure. Els estudis sobre hàbits de consum de fitoteràpia a Espanya són pocs, però significatius, i els resultats mereixen una reflexió. Un dels primers estudis sobre el tema va ser el que van fer quatre col·legis de farmacèutics de Catalunya, el 2003[1], que va revelar, entre altres dades interessants, que prop d'un 43% de malalts crònics (sobre 11.787 pacients consultats) consumien plantes medicinals a més dels tractaments (fig. 1), i que el 41% d'aquests ho feien pel mateix problema de salut per al qual es tractaven (fig. 2). En la majoria de casos, el tractament fitoteràpic era *motu proprio* sense consultar el metge o demanar consell al farmacèutic i amb productes que majoritàriament no incloïen informació al pacient sobre propietats, indicacions, ni possibles contraindicacions, interaccions o altres precaucions d'ús. Aquestes dades i les publicades per INFITO (2008)[2], que destacaven que una tercera part de la població espanyola consumeix plantes medicinals amb finalitats terapèutiques, amb una incidència clara en el consum de la tradició familiar i fent la compra majoritàriament fora del canal farmacèutic, porten a una reflexió: *els nostres pacients saben què prenen?, tenen prou coneixements per automedicar-se amb fitoteràpia* sense el consell d'un professional de la salut?

La informació que el consumidor rep sobre temes de salut a traves de mitjans de comunicació no sempre és de bona qualitat i fiable

Aquest va ser el punt de partida que va animar les vocalies de Plantes Medicinals i Homeopatia dels Col·legis d'A Corunya, Astúries, Barcelona, Madrid, Múrcia, Tarragona i Sevilla, a unir forces per tal de fer un estudi pilot amb l'objectiu d'esbrinar el grau de coneixement que sobre fitoteràpia tenen els usuaris de les oficines de farmàcia. També ens va semblar interessant conèixer les seves fonts d'informació, si identifiquen la farmàcia com a centre de salut vàlid per obtenir informació sobre l'ús de les plantes medicinals i el grau de confiança que tenen sobre la seva eficàcia.

Les dades es van obtenir mitjançant enquesta realitzada de forma aleatòria, el febrer del 2011, a població general adulta reclutada en farmàcies voluntàries (n = 520 usuaris més grans de 18 anys que voluntàriament van respondre l'enquesta, 127 dels quals corresponien a Barcelona). És interessant matisar que mentre els resultats recollits per INFITO van ser obtinguts a través d'enquesta telefònica en població que pot ser usuària dels serveis oferts a les farmàcies, o no, els resultats d'aquestes enquestes donen l'opinió d'usuaris de les oficines de farmàcia, és a dir "dels nostres clients", aquells que acudeixen a nosaltres a la recerca de les seves prescripcions, però també a la recerca de consell per l'autocura de la salut.

Paral·lelament a aquest estudi i vistes les escasses dades existents sobre hàbits de consum d'homeopatia

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 132

a Espanya, es va fer un estudi paral·lel a l'anterior sobre homeopatia. A continuació destaquem els resultats més rellevants d'ambdós.

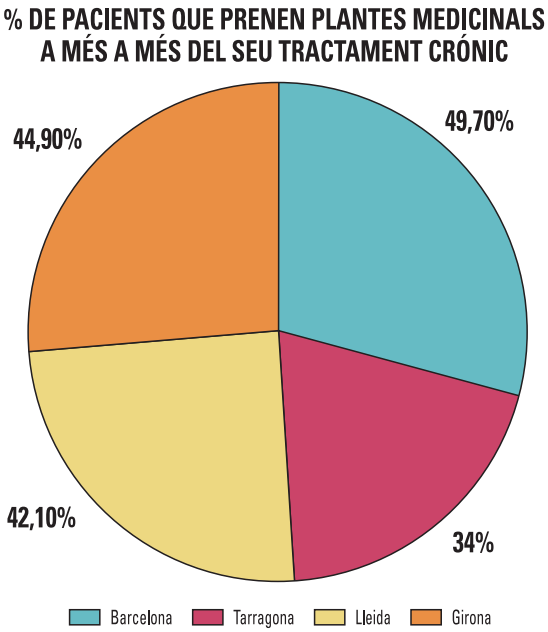


Figura 1. Estudi descriptiu de la dispensació de fitoteràpia a la farmàcia catalana (2003). Percentatge de pacients crònics que prenen fitoteràpia a mes de el tractament crònic prescrit.

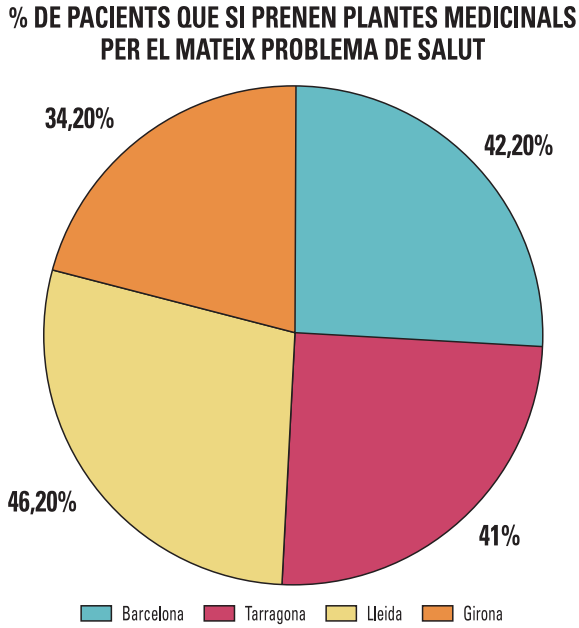


Figura 2. Estudi descriptiu de la dispensació de fitoteràpia a la farmàcia catalana (2003). Percentatge de pacients crònics que prenen fitoteràpia a mes de el tractament crònic prescrit i per el mateix problema de salut.

El 72% dels enquestats a Barcelona va respondre que fa servir fitoteràpia i un 68% la considera eficaç

FITOTERAPIA. PRINCIPALS RESULTATS

- *Perfil dels que van respondre l'enquesta.* Analitzant els principals resultats es pot observar que el perfil de les persones que van respondre l'enquesta correspon *majoritàriament* a *dones* (70%), *més grans de 40 anys* (63%), perfil que es correspon amb el general de la persona que entra habitualment a l'oficina de farmàcia per recollir la medicació o rebre consell per a ella mateixa o per a la resta de la família, ja que al nostre país és la dona de mitjana edat la *que principalment assumeix el paper de "curadora" familiar*.
- *Consum de fitoteràpia i confiança en l'eficàcia.* A la pregunta "*Fa servir o ha utilitzat fitoteràpia (plantes medicinals)?"*, *el 73% va respondre afirmativament* (un 72% a Barcelona) (fig.3 i 4), dada que contrasta amb el 33% per cent obtingut per INFITO (fig. 4 i 5). En analitzar el resultat creiem que potser la diferència vingui donada perquè mentre l'enquesta d'INFITO matisava "amb finalitats terapèutiques", frase que els enquestats podien interpretar com a equivalent a "medicaments" en aquest estudi no es matisava la finalitat d'ús, motiu pel qual els enquestats van respondre de forma més àmplia (incloent-hi l'ús terapèutic, l'ús tradicional i fins i tot l'ús per plaer o hidratació), el que és interessant ja que molts pacients que prenen les plantes de forma tradicional no són conscients dels efectes que poden tenir i que, en certs casos, poden ocasionar interaccions o no estar indicades.
- Quant a confiança, *el 68% dels enquestats les van considerar eficaces* (fig. 7).
- A la pregunta *"Qui l'hi va recomanar?"* (pregunta oberta i resposta múltiple), la farmàcia és citada com a font de recomanació per un 34% dels enquestats, el segon lloc l'ocupa l'automedicació (32%) i els herbolaris (15%) (figura 8), però s'ha de

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 133

matisar que pel fet de passar les enquestes a les farmàcies pot haver-hi algun biaix derivat de la possibilitat que els clients nomenin la farmàcia per "que-

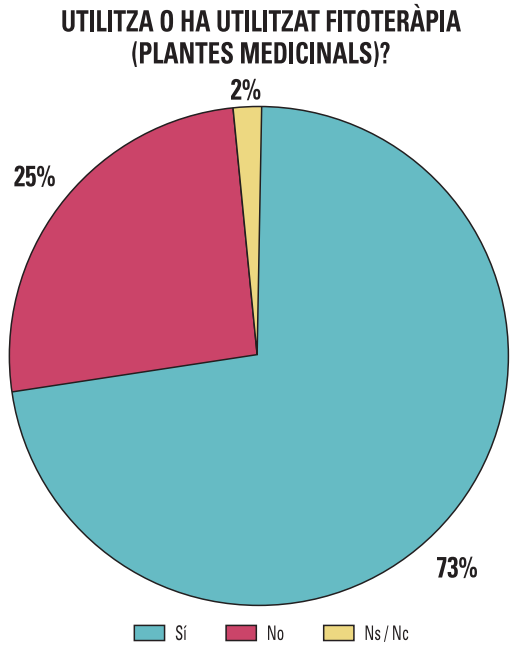


Figura 3. Estudi "Fitoteràpia, que saben els nostres pacients?" (2011). Percentatge de enquestats que utilitzen o han utilitzat fitoteràpia, resultats totals.

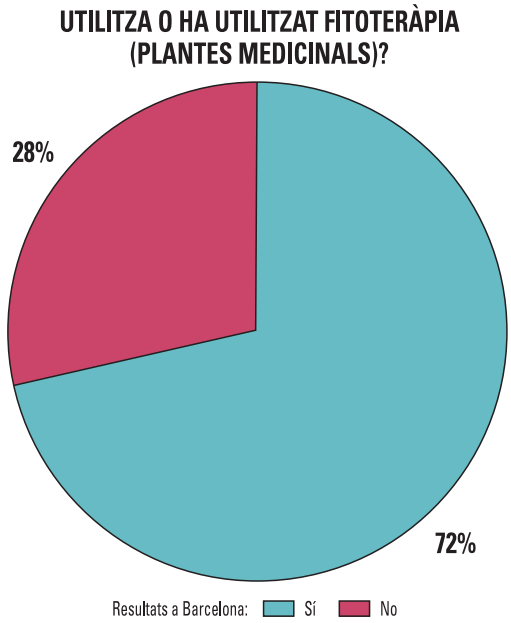


Figura 4. Estudi "Fitoteràpia, que saben els nostres pacients?" (2011). Percentatge de enquestats que utilitzen o han utilitzat fitoteràpia, resultats de Barcelona.

Un alt percentatge de consumidors citen els supermercats i les grans superfícies com a lloc de compra de fitoteràpia

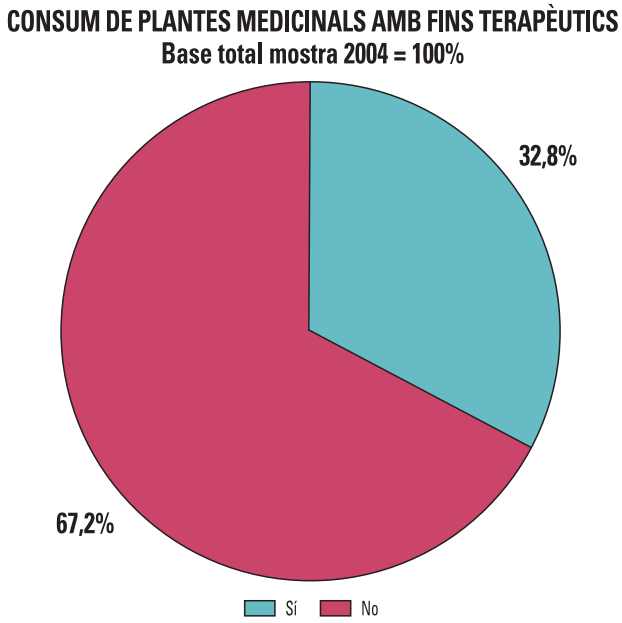


Figura 5. Estudi INFITO 2008, percentatge de persones que utilitzen fitoteràpia amb fins medicinals a l'estat espanyol.

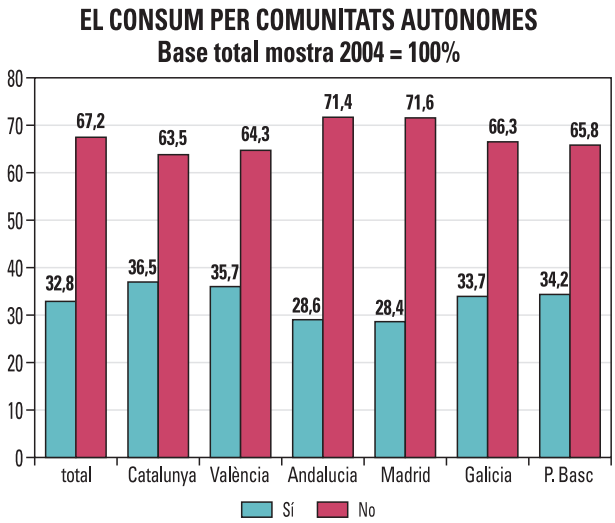


Figura 6. Estudi INFITO 2008, percentatge de persones que utilitzen fitoteràpia amb fins medicinals, per comunitats autònomes.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 134

Un 53% dels enquestats van declarar prendre o haver pres alguna vegada medicaments homeopàtics i un 60% va considerar que l'homeopatia era eficaç

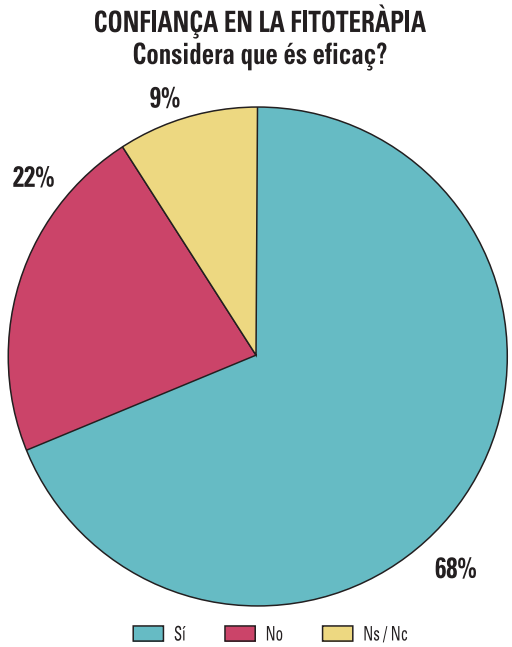


Figura 7. Estudi "Fitoteràpia, que saben els nostres pacients?" (2011). Confiança en la fitoteràpia, percentatges totals.

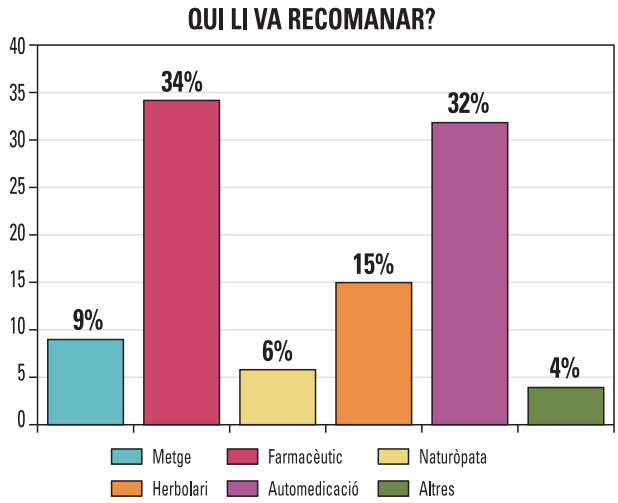


Figura 8. Estudi "Fitoteràpia, que saben els nostres pacients?" (2011). Recomanació, percentatges totals.

dar bé", ja que aquests resultats difereixen molt dels d'INFITO (enquestes telefòniques a domicilis), en què se citaven principalment els familiars i els amics (31,4%), els herbolaris (30,9%) i l'autoconsum (21,2%) (figura 9), mentre que la farmàcia ocupava el sisè lloc (9,3%).

LA PRESCRIPCIÓ

Qui li recomana o prescriu habitualment les plantes...?
I de tots aquest professionals que poden asesorar-lo, en quin confia més?

BASE TOTAL TOTAL CONSUMIDORS 657 = 100%

PRESCRIPTOR	HABITUAL	
	Resultats 2008	Resultats 2007
Un familiar / un amic	31,4	20,0
Dependent del herbolari / botiga	30.9	23,1
Ningú, jo mateix	21,2	16,2
Naturopata	17,4	12,4
Metge	10,8	9,3
Farmacèutic	9,3	8,4
Dietista	4,1	7,4
Altres	5,1	3,2

Figura 9. Estudi INFITO 2008, percentatges de recomanació (prescripció).

- *Grau, qualitat de coneixement i fonts d'informació:* el *86,5% dels enquestats van afirmar saber* què era la fitoteràpia i un 76% va mostrar interès per saber-ne més, de les plantes medicinals. No obstant això, quan se'ls preguntava si podien anomenar alguna planta medicinal, encara que en total se'n van citar correctament 48 (pel nom comú), *es van detectar moltes confusions.* Entre les més rellevants, citar com a plantes medicinals medicaments homeopàtics i flors de Bach, citar complements com el chitosan, la gelea reial, la carnitina, etc., que no tenen res a veure amb el món vegetal, citar infusió o tisana com si fos el nom d'una planta, citar noms de laboratoris com si fossin noms d'espècies vegetals i fins i tot citar plantes tòxiques o de jardí. Les plantes més anomenades van ser les d'ús més tradicional (camamilla, valeriana, til·la, farigola, cua de cavall, romaní, pericó, carxofera, passiflora, marialluïsa, entre d'altres).

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 135

- Quant a les *fonts d'informació,* el 39% dels enquestats van citar la farmàcia com a informant, un percentatge molt més elevat que el que es va obtenir en les enquestes d'INFITO (en què la farmàcia va ser citada pel 9,3% dels enquestats) fet que probablement està determinat perquè, en aquest estudi, es tracta dels nostres clients. *Els familiars i els amics* (32%) *i els mitjans de comunicació* (28%) són les altres dues fonts d'informació més citades, però en l'enquesta d'INFITO, que no estava influïda pel possible biaix que el lloc de realització pot suposar, familiars i amics van ser els més citats (31,4%,) seguits dels herbolaris (30,9%).
- *Lloc de compra.* Aquesta pregunta també era oberta, de resposta múltiple i un 51% dels enquestats va citar la farmàcia per davant dels altres canals, enfront d'un 30% que va esmentar l'herbolari (fig. 10). A Barcelona, els resultats van diferir bastant: van citar la farmàcia un 40,5% dels enquestats i l'herbolari un 37,5% (fig. 11), dades que creiem que s'acosten més a la realitat. *Aquests resultats poden tenir* també *un biaix ja que era la farmàcia el lloc de realització de l'enquesta*, atès que també van diferir en grau alt dels obtinguts per l'enquesta d'INFITO en què el herbolari va ser citat un 61,3% de les vegades, mentre que la farmàcia ho va ser un 30,7% (fig. 12). Una dada comuna en els dos estudis que cal tenir en compte és l'alt percentatge de consumidors que citen els supermercats i les grans superfícies com a lloc de compra (11% en el global de l'estudi, 18% en els resultats de Barcelona i 27,2% en el d'INFITO), ja que molts d'aquests canals tenen gammes pròpies de productes a base de plantes medicinals posicionats com a omplements alimentosos i es dóna la circumstància que en aquest canal el consumidor no rep cap tipus d'assessorament.

Un alt percentatge d'usuaris de les nostres farmàcies consumeix fitoteràpia, majoritàriament ho fa en règim d'automedicació i sense consell d'un professional de la salut

- *Confiança en el farmacèutic*. A la pregunta: "*Considera el farmacèutic el professional de la salut adequat perquè l'informi?*", *el 91% dels enquestats va respondre afirmativament* sense cap dubte i encara que declaraven no informar normalment el metge del fet que prenien plantes medicinals, aproximadament un 50% van declarar informar o consultar el farmacèutic la conveniència de fer-ho, sobretot quan prenen altres medicaments (figura 13).

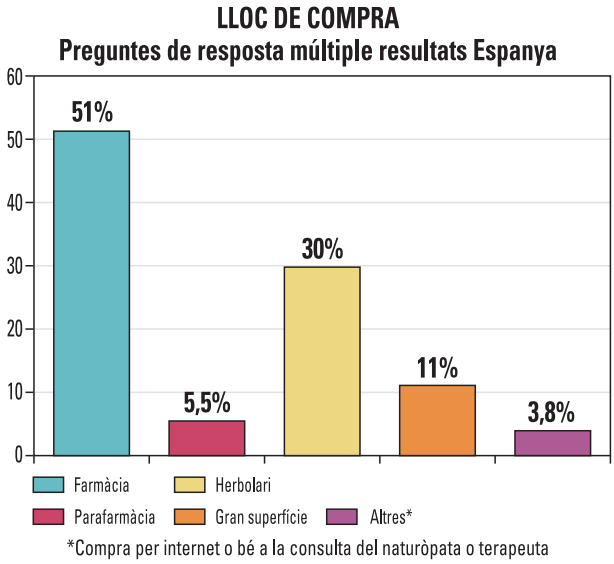


Figura 10. Estudi "Fitoteràpia, que saben els nostres pacients?" (2011). Lloc de compra, percentatges totals.

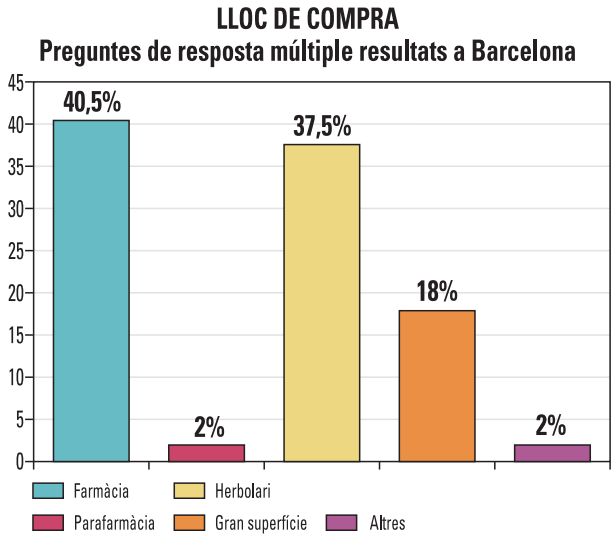


Figura 11. Estudi "Fitoteràpia, que saben els nostres pacients?" (2011). Lloc de compra, percentatges Barcelona.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 136

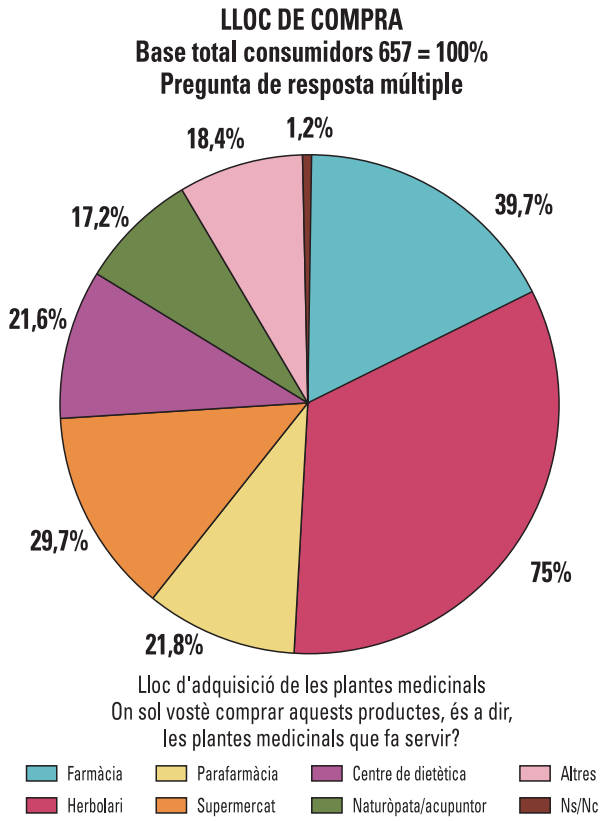


Figura 12. Estudi INFITO 2008. Lloc de compra.

HOMEOPATIA. RESULTATS PRINCIPALS

Paral·lelament a aquest estudi i ateses les escasses dades existents sobre hàbits de consum d'homeopatia a Espanya, se'n va fer un de paral·lel sobre homeopatia. A continuació destaquem els resultats més rellevants.

- *Consum d'homeopatia i confiança en l'eficàcia. Un 53% dels enquestats* (un 51% a Barcelona) *van declarar prendre o haver pres* alguna vegada *medicaments homeopàtics* (figura 14) i *un 60%* (un 61% a Barcelona) *va considerar que l'homeopatia era eficaç* (figura 15). El 31% dels que havien pres medicaments homeopàtics declaraven haver-ho fet per prescripció mèdica, *un 39%* (un 29,5% a Barcelona) *per recomanació farmacèutica* i un 13% en automedicació (figures 16 i 17).
- *Grau, qualitat de coneixement i fonts d'informació.* Un *86% dels enquestats van declarar saber què era l'homeopatia i un 74,71% van mostrar interès per saber-ne més* (figura 18). En demanar si podien citar algun medicament homeopàtic, es van citar correctament 61 medicaments simples (sense indicació específica) i 42 especialitats de laboratoris. Encara que, com en el cas de la fitoteràpia, es van produir moltes confusions principalment entre fitoteràpia, flors de Bach, oligoteràpia i complements alimentosos (probiòtics, pròpolis). *Com a*

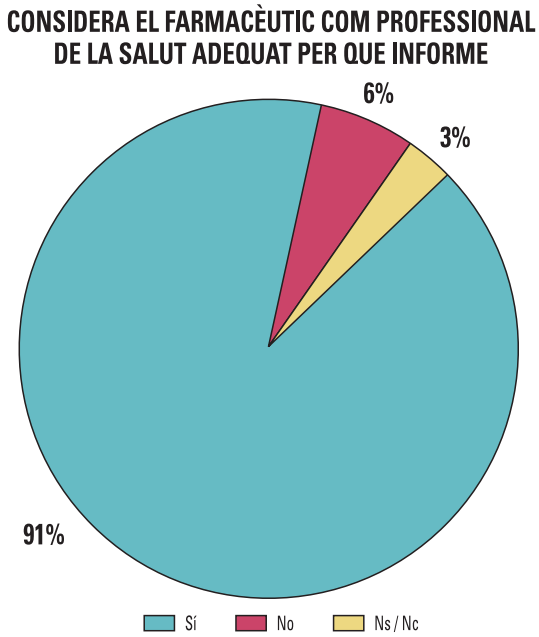


Figura 13. Estudi "Fitoteràpia, que saben els nostres pacients?" (2011). Confiança en el farmacèutic com informador, percentatges totals.

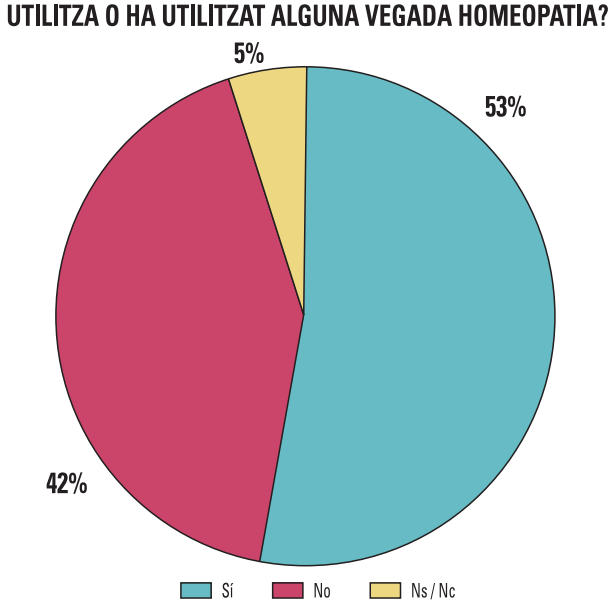


Figura 14. Estudi "Homeopatia, que saben els nostres pacients?" (2011). Percentatge de enquestats que utilitzen o han utilitzat homeopatia, resultats totals.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 137

fonts d'informació principalment esmentades hi va haver els farmacèutics (un 33%), els familiars i els amics (un 31%) i els metges (un 19%) que destaquen per sobre dels mitjans de comunicació (un 15%), *excepte en el cas de Barcelona* en què *com a primera font d'informació van citar familiars i amics* (un 48%), metges (un 25%) i farmacèutics (un 24,5%) (figures 18 i 19).

Figura 15. Estudi "Homeopatia, que saben els nostres pacients?" (2011). Confiança en la homeopatia, resultats totals.

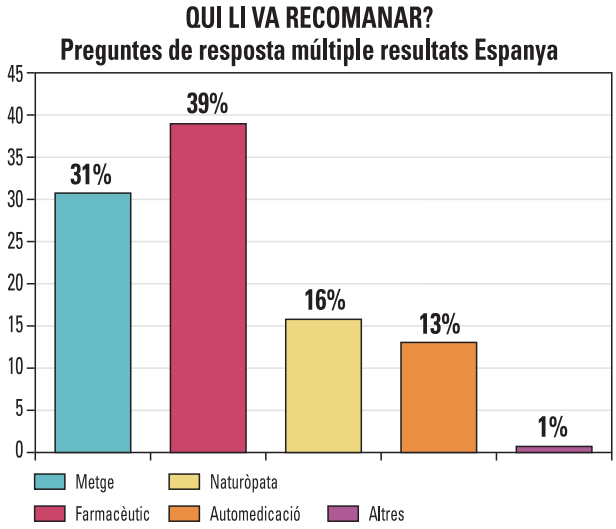


Figura 16. Estudi "Homeopatia, que saben els nostres pacients?" (2011). Recomanació, resultats totals.

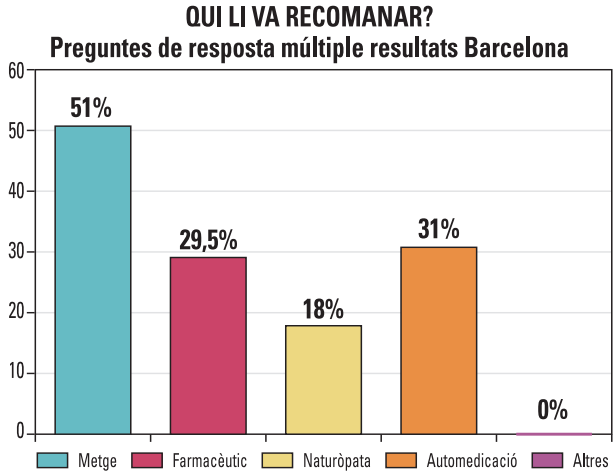


Figura 17. Estudi "Homeopatia, que saben els nostres pacients?" (2011). Recomanació, resultats Barcelona.

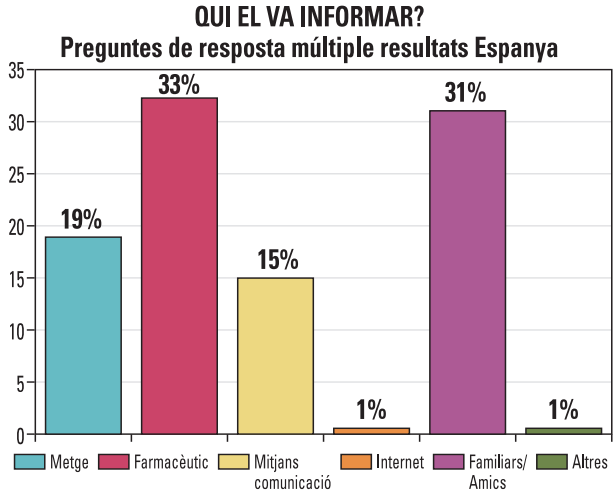


Figura 18. Estudi "Homeopatia, que saben els nostres pacients?" (2011). Font d'informació. resultats totals.

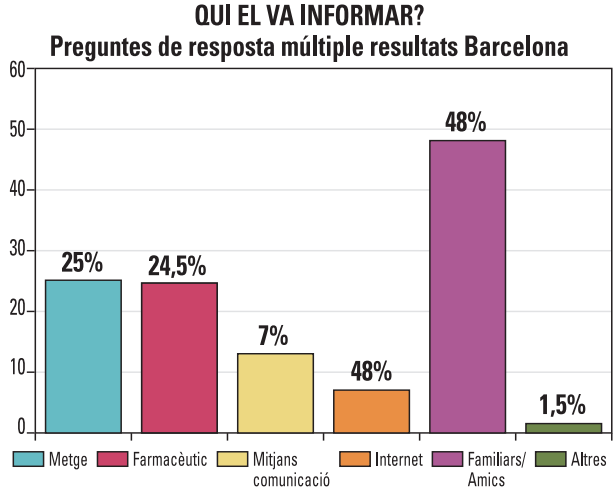


Figura 19. Estudi "Homeopatia, que saben els nostres pacients?" (2011). Recomanació, resultats Barcelona.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 138

- *Confiança en el farmacèutic. El 87% dels enquestats (a Barcelona el 93%) considerava el farmacèutic el professional de la salut adequat perquè l'informés.* La majoria dels que es tracten amb homeopatia no comenten amb els metges no homeòpates els seus tractaments si bé un alt percentatge els comenta a la farmàcia (figures 20 i 21).

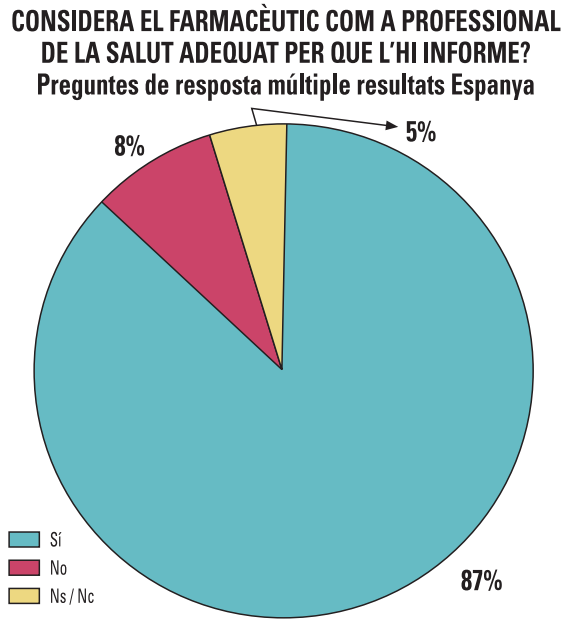


Figura 20. Estudi "Homeopatia, que saben els nostres pacients?" (2011). Confiança en el farmacèutic com informador, percentatges totals .

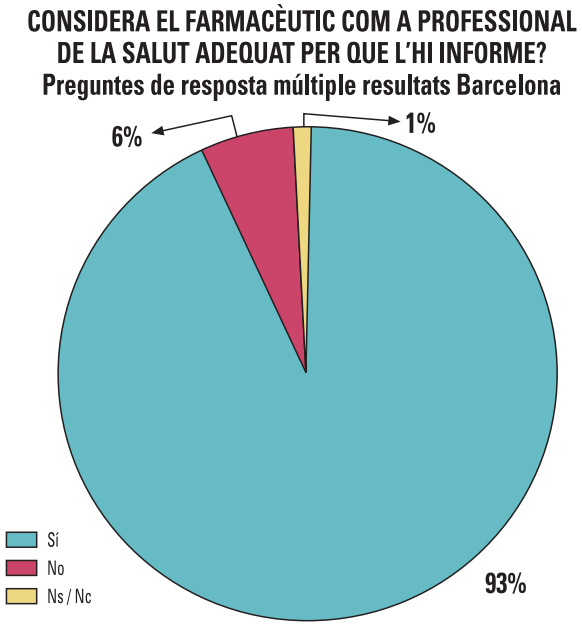


Figura 20. Estudi "Homeopatia, que saben els nostres pacients?" (2011). Confiança en el farmacèutic com informador, percentatges Barcelona.

CONCLUSIONS

Pel que fa a fitoteràpia, de l'estudi es desprèn que encara que un alt percentatge d'usuaris de les nostres farmàcies consumeix fitoteràpia, majoritàriament ho fa en règim d'automedicació i sense consell d'un professional de la salut. Cal, per tant, que la farmàcia promogui l'educació sanitària del consumidor ja que el farmacèutic té la confiança dels usuaris com a font d'informació. Per això es requereix formació especialitzada en fitoteràpia de tot l'equip de la farmàcia i protocol·lització del consell, ja que a més és imprescindible per promoure un ús racional i donar un consell individualitzat, eficaç i segur. Al mateix temps, és necessària més comunicació de la farmàcia cap al pacient, motiu pel qual es fa necessari crear seccions visibles, amb una selecció adequada de productes de plantes medicinals de qualitat, que informi el pacient de la nostra competència i satisfaci les seves demandes perquè la farmàcia es converteixi en referent del consumidor en matèria de fitoteràpia i plantes medicinals.

En el terreny de l'homeopatia i atès que aquesta matèria no s'inclou en els programes d'estudi de la nostra formació de grau, és imprescindible que els postgraus i els col·legis promoguin la formació especialitzada. És imprescindible que coneguem la terapèutica i els medicaments homeopàtics per poder atendre el pacient que es tracta amb homeopatia amb la mateixa qualitat que qualsevol altra àrea terapèutica, tant en la dispensació com en el consell, per promoure un ús racional d'aquesta. També cal millorar la comunicació amb el pacient i amb els metges homeòpates i crear seccions visibles que informin de la nostra formació i capacitació.

AGRAÏMENTS

A Mercedes Dominguez, Jorge Junco, Felisa Repilado, José López Gil, Milagros Olías i Gemma Pons, vocals dels Col·legis de A Corunya, Astúries, Madrid, Múrcia, Sevilla i Tarragona i als membres de la meva vocalia de Barcelona, per la seva tasca i esforç. A totes les farmàcies col·laboradores.

BIBLIOGRAFIA

1. Alonso MJ, Capdevila C. Estudi descriptiu de la dispensació de fitoteràpia a la farmàcia catalana. *Circ. Farm. 2003 vol. 61 núm. 2* Alonso MJ. Capdevila C. Estudio descriptivo de la dispensación de Fitoterapia en la farmacia catalana. *Revista de Fitoterapia 2005; 5 (1): 31-39.*
2. INFITO. Investigación sobre los hábitos de consumo de plantas con fines terapéuticos en España. Marzo de 2008. www.infito.es.

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: metanàlisis 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 Officce 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.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 140

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de SCHF SOCIETAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Johann Rudolf Glauber (Karlstadt, 1604 - Amsterdam, 1670)

El personatge. Nasqué en el si d'una família humil, el seu pare exercia de barber a Karlstadt (Alemanya) i de ben jovenet mostrà gran interès per les ciències naturals. Estudià llatí a l'escola de grau i després inicià l'aprenentatge d'apotecari. Mai no anà a cap escola superior. També aprengué la tècnica de fabricació de miralls. Separat de la seva primera dona que al·legà infidelitat, el 1641 es casà amb Helena Cornelius amb qui tingué vuit fills. Després de viure i treballar en diverses ciutats europees, fixà la residència a Amsterdam. En el Westerkerk d'Amsterdam, a l'últim lloc on va viure, hi ha un monument urbà que descriu la seva vida i obres.

El farmacèutic. Entre els anys 1640 i 1656, treballà bé d'apotecari, bé de miraller, a Viena, Salzburg, Gießen, on fou director de la Farmàcia Reial, Wertheim, Kitzingen, Basilea, París, Frankfurt i Colònia. A partir de 1656, exercí d'apotecari a Amsterdam. El 1660 caigué malalt, molt possiblement a causa de la contínua exposició a metalls pesants com el mercuri, l'arsènic i l'antimoni, propis de les seves dues activitats. Mai no es recuperà. Postrat al llit, aviat no pogué ni mantenir la farmàcia i el 1668, dos anys abans de la seva mort, es vengué el laboratori quimicofarmacèutic per poder mantenir la família.

La innovació. Des dels inicis, Glauber es concentrà en les sals àcides. Millorà l'elaboració i la concentració de l'àcid nítric i aconseguí concentracions més pures d'àcid sulfúric. Descobrí el sulfat sòdic no en va conegut com a Sal de Glauber o *Sal Mirabilis* [admirable] *Glauberi* pel seu ús medicinal. Desenvolupà receptes de sals, sulfits, com el de sodi, i clorurs metàl·lics, triclorurs com el d'antimoni i arsènic, i tetraclorurs com el de zinc. A més, introduí grans millores en processos de destil·lació. També tingué una gran producció escrita impresa tant sobre la química de les sals com de la descripció de receptes farmacèutiques. Glauber, seguidor encara de les teories alquímiques de Paracels (1493-1541), és un pont entre l'antiga tradició alquímica i la teoria química que començava a obrir-se camí.

Johann Rudolf Glauber

Per saber-ne més

– Roldán, R. (1958): "Juan Rodolfo Glaubero (1604-1670)". Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia, 35, Descubrimientos, inventos y adelantos científicos, 104-107. Madrid.

– Wittop Koning, A. (1950): "J. R. Glaubero in Amsterdam". Jaarboek Amstelodamum 44 (1950) 1-6.

X. Sorní, SCHF

Charles E. Hires (Elsinboro (Pennsilvnia), 1851 – Haverford, 1937)

El personatge. Charles E. Hires va créixer a la granja familiar a Roadstown, però el seu caràcter emprenedor no encaixava amb l'ofici de granger. Es va casar l'any 1875 i va tenir tres fills. Va ser un personatge conegut per la invenció de la beguda "root beer", que encara avui té un consum important al EUA, però també va emprendre altres negocis sempre amb èxit. El seu lema era *"Opportunities come to all"*.

El farmacèutic. Als 12 anys, Hires va entrar a treballar com a aprenent en una oficina de farmàcia de Philadelphia, a l'hora que ocasionalment assistia a classes nocturnes al Philadelphia College of Pharmacy and Science. El 1872 va obtenir el certificat per actuar com a farmacèutic. Durant aquesta època, no va parar de treballar pel seu compte en la barreja d'extractes per aconseguir una beguda amb propietats medicinals i de gust atractiu i nou. Amb els primers estalvis va muntar una oficina de farmàcia pròpia. Posteriorment, va estudiar també medicina al Jefferson Medical College de Philadelphia. El seu interès científic era gran i això el va portar a fer també estudis botànics i a viatjar, per exemple, a Mèxic per estudiar la vainilla sobre la qual va publicar un llibre.

La innovació. Durant la seva "lluna de mel", Charles va tastar un té preparat amb 16 arrels de baies i herbes salvatges. Charles va partir llavors d'aquesta idea per anar modificant i perfeccionant una fórmula definitiva. La idea inicial de Charles E. Hires era anomenar la beguda "root tea", però el rev. Russell Conwell, fundador de la Temple University, li va suggerir de fer un producte adreçat al bevedors d'alcohol de les mines de Pennsilvània, als quals, d'entrada, la paraula "beer" faria més atractiu el producte. Hires va presentar la "root beer" a la Philadelphia Centennial Exhibition de 1876, on també va presentar un xarop antitussigen (Hires Cough Cure). Però el gran avenç que introduí el 1893, va ser l'embotellament i la producció a escala industrial de la "root beer" i que de seguida va assolir un alt índex de venda i una enorme popularitat. Hires també va millorar aspectes tan fonamentals com la publicitat. Són famoses les postals de propaganda victorianes creades pels millors artistes i litògrafs del moment. Aquestes normalment mostraven imatges de joves i nens, fet que s'explicava pels efectes beneficiosos a què aspirava el producte estaven relacionats amb l'energia i la purificació. Hires també va personalitzar molt la imatge del producte per mitjà del seu envàs amb la creació, el 1914, d'una botella de ceràmica amb la marca del producte i el desenvolupament posterior d'un nou sistema de tap per a aquestes ampolles, que permetia un tancament hermètic i no necessitava d'un obridor específic.

xxxxxxxxxx

Per saber-ne més

– Yates, D. "Charles E. Hires Company 1870-Present, Philadelphia, Pennsylvania". Bottles and Extras, summer 2005. http://www.fohbc.org/PDF_Files/HiresRootBeer_DonYates.pdf

R. Codony, Facultat de Farmàcia, UB

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

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 141

AMICS DELS MUSEUS DE CATALUNYA

M. RAMONEDA
Pintora i llicenciada en arts plàstiques

En un dels edificis emblemàtics de La Rambla de Barcelona, el Palau de la Virreina, des de l'any 1947 hi té la seu Amics dels Museus de Catalunya, l'associació creada ara fa gairebé vuitanta anys per iniciativa del Círcol Artístic i de la Junta de Museus de Barcelona, està formada per un nombrós grup de persones que com a denominador comú tenen l'interès i la passió pel món de l'art i la cultura. Fundada el 1933, Amics dels Museu de Catalunya es va caracteritzar per l'esforç esmerçat a promocionar les col·leccions artístiques i procurar finançament als museus del territori català amb la finalitat de restaurar, ampliar i preservar el patrimoni, accions importantíssimes que es poden veure en les més de 200 donacions que ha fet entre les quals hi ha peces de valor incalculable com el relleu de Sant Pere de Rodes, *El col·leccionista d'estampes* de Marià Fortuny i el seu famós *Autoretrat* fet a Roma, cedits aquests dos últims al Museu d'Art Modern de Catalunya, o la cessió dels terrenys de les ruïnes d'Empúries al Museu Arqueològic per facilitar les excavacions arqueològiques.

També l'associació ha organitzat diverses exposicions rellevants d'artistes catalans, les dedicades a Ramon Martí Alsina, Manel Rocamora o Jaume Huguet.

L'any 1972, Amics dels Museu de Catalunya, celebrà el Primer Congrés Internacional d'Amics dels Museus, amb la finalitat de compartir idees noves amb altres amics de museus, d'aquesta iniciativa sorgí la Federació Mundial d'Amics de Museus, i en anys posteriors, el 1973, la Federació Espanyola d'Amics dels Museus.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 3 - pàg. 142

Actualment, l'associació té i atrau un volum important de socis, gràcies a la bona gestió del seu equip organitzador que encapçala el president, el senyor Fausto Serra de Dalmases i la vicepresidenta senyora Lola Mitjans.

Amics dels Museus de Catalunya ofereix als seus associats un ventall d'activitats ampli i atractiu. Col·labora amb múltiples institucions i museus d'arreu del món, i els seus convenis com el que té amb el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona, garanteixen un tracte exclusiu i exquisit a tots aquells que hi participen.

Són de renom els viatges culturals que proposa, les visites a museus i a exposicions a casa nostra, a l'Estat i també internacionals, activitats sempre acompanyades de guies i experts professionals que els documenten i en faciliten la comprensió. Amics dels Museus de Catalunya també ofereix un seguit de conferències i cursos especialitats.

No en va des dels seus inicis aquesta entitat ha rebut nombrosos reconeixements oficials per la labor que fa en pro de la cultura, el 1950 se li concedeix la Medalla d'Or de la Ciutat de Barcelona; el 1952, la Medalla de Bronze de la Diputació de Barcelona; i el 1998, la Creu de Sant Jordi de la Generalitat de Catalunya.

El proper 10 de desembre de 2012 a les 18 hores a la Sala d'actes del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona, Amics dels Museus organitza una conferència sobre el bicentenari de Richard Wagner, a càrrec de Joan Vives, músic i professor d'història de la música.

L'entrada pels col·legiats/des és gratuïta però cal reservar plaça.

ORGANIZED BY:

European Society of Clinical Pharmacy: ESCP
http://www.escpweb.org/cms/Barcelona

Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit-
Universitat de Barcelona: CPPU-UB
http://www.ub.edu/farcli/wp0.htm

TOGETHER WITH:

Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona: COFB
Fundación Pharmaceutical Care: FPC
Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria: SEFAP
Sociedad Española de Farmacia Comunitaria: SEFAC
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: SEFH
Sociedad Española de Farmacia Rural: SEFAR
Societat Catalana de Farmàcia Clínica: SCFC

IMPORTANT DATES & DEADLINES

- Registration opening : 01 April 2012
- Abstract submission opening : 01 May 2012
- Abstract submission deadline : 01 July 2012
- Early bird registration deadline : 31 July 2012
- Notification to Abstract Submitters : 30 August 2012

ORGANIZING SECRETARIAT:

Grup Reunions i Ciència (GRiC)
Montnegre, 18-24, bajos. 08029 Barcelona, Spain
Tel: +34934 108 646
Fax: *34934 303 263
Email: escp2012@reunionsciencia.es
Website: www.reunionsciencia.es

41ST ESCP SYMPOSIUM ON CLINICAL PHARMACY • BARCELONA, SPAIN • 29–31 OCTOBER 2012

ESCP

PERSONALISED AND SAFE THERAPY

SEFAC
Sociedad Española de Farmacia Comunitaria

SOLUCIONES PARA UNA FARMACIA **NECESARIA, EFECTIVA Y SEGURA**

V Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios **BARCELONA 2012**

15·16·17 noviembre
World Trade Center

Más información en:
www.congresosefac2012.org

Con la colaboración de:

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

CONSELL DE COL·LEGIS FARMACÈUTICS DE CATALUNYA