

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 77 N° 1 PRIMER QUADRIMESTRE 2019

FARMACOTERÀPIA

**Enfocament
nanotecnològic per la
malaltia d'Alzheimer**

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

**Probiòtics i
rendiment
esportiu**

CASOS CLÍNICS

**Malaltia mineral-
òssia associada a la
malaltia renal crònica**



Participa!

Convocatòria del premi al millor article publicat a la **CIRCULAR FARMACÈUTICA** durant el 2019

Els treballs publicats a l'edició de la revista **Circular Farmacèutica** del 2019, d'autors col·legiats al COF de Barcelona podran optar al premi, que convoca **anualment** el Col·legi, sempre que compleixi els requisits previstos a les bases del concurs.

En cas que l'autor de l'article publicat desitgi participar en el concurs, pot sol·licitar-ho expressament emplenant i seguint les instruccions del següent **formulari**.





Editorial	4
T. Casasín	
Farmacoteràpia	
NANOPARTÍCULES POLIMÈRIQUES D'EPIGALOCATEQUINA-3-GALAT, UN ENFOCAMENT NANOTECNOLÒGIC PER TRACTAR LA MALALTIA D'ALZHEIMER	
Pòster guanyador de la 31 edició del Congrés Europeu d'Oficina de Farmàcia. INFARMA Barcelona 2019	
A. Cano, M. Ettcheto, M. Espina, E. Sánchez-López, A. L. López, A. Camins, M. L. García	
Salut Pública	
LA TRAGÈDIA DE LA SÍNDROME DE L'OLI TÒXIC	
F. Parrilla	
Alimentació i nutrició	
PROBIÒTICS I RENDIMENT ESPORTIU	
E. Saura, A. Bach, F. J. Pérez	
Casos Clínics	
MALALTIA MINERAL-ÒSSIA ASSOCIADA A LA MALALTIA RENAL CRÒNICA (CKD-MBD)	
A. Pérez-Ricart, M. Ronda, J. B. Montoro, N. Padullés	
ATURADA CARDIORESPIRATÒRIA IDIOPÀTICA	
P. Piera, C. J. Parramón	
LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA EN UN PACIENT PEDIÀTRIC	
J. Arrojo, A. Comes, J. Vinent	
MALALTIA VASCULAR CEREBRAL: L'ICTUS ISQUÈMIC	
S. Marin, Ll. Campins	
SÍNDROME HEMOLÍTICA URÈMICA ATÍPICA (SHUA), UN PUNT D'INFLEXIÓ EN EL PRONÒSTIC	
A. Morales, A. Díaz	
Farmacèutics Innovadors	49
J. Boatella, I. Suay-Matallana	
Vademecum Cultural	50
M. Ramoneda	

Vol. 77, núm. 1, gener-abril 2019

Director i Director científic: Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Maria Perelló Casado, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Cortés Mor. **Comitè científic:** Francesc Llambí Mateos, Guillermo Bagaria de Casanova, Aina Surroca Rebés, Josep Manel Llop Talaverón, Marta Amat Flinch, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Marta Alcalde Matarranz, Ana Maria Culleré Córdoba, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martínez, Montserrat Gironès Saderra, Josep Allué Creus, Núria Oliva Salart. **Correcció lingüística:** Glòria Llopert Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Disseny i maquetació:** El Metropost S.L. www.elmetropost.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de tercers persones. L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

T. Casasín

L'aparició al mercat de fàrmacs biològics que comprenen tots els medicaments obtinguts a partir de tècniques de biotecnologia (r-DNA, expressió gènica controlada, mètodes basats en anticossos, etc.) que poden incloure proteïnes recombinants, anticossos monoclonals, vectors per al transport genètic, fragments d'anticossos, àcids nucleics, vacunes... és una dinàmica imparabile des del punt de vista de la innovació tecnològica i terapèutica.

Actualment, al voltant del 20% dels fàrmacs innovadors presents al mercat ja han estat obtinguts amb tècniques de biotecnologia, però si, a més, comptem els fàrmacs en fases de desenvolupament, els medicaments biotecnològics o *biotec* aviat podrien representar un 50% dels fàrmacs d'investigació clínica.

A més d'incloure fàrmacs *biotec* al tractament quimioteràpic de pacients neoplàsics, la darrera dècada s'han afegit moltes altres patologies tractades amb immunosupressors selectius, majoritàriament anticossos monoclonals. Exemples clars d'això són els medicaments emprats en malalties inflammatòries com l'artritis reumatoide, l'artritis psoriàsica, l'espondiloartritis, però també el tractament de la malaltia inflammatòria intestinal i la psoriasi.

Habitualment, aquests fàrmacs inhibeixen els factors de necrosi tumoral (anti-TNF) i també les interleucines (IL-17, IL-6, IL-23, IL-5....) raó pel la qual s'han afegit com a tractaments contra patologies fins ara sense tractament o amb fracassos terapèutics com l'asma crònica greu mediada per IgE o l'eosinofílica, la urticària crònica resistent a antihistamínics, la dermatitis atòpica...

No fa més de dos anys que els medicaments anomenats antiPCK9, alirocumab i evolocumab, s'utilitzen per tractar la hipercolesterolèmia familiar o fer la prevenció secundària quan el tractament convencional no és capaç d'aconseguir objectius terapèutics en les xifres de colesterol LDL.

Darrerament, la FDA ha aprovat romosozumab, segon fàrmac *biotec*, per al tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques amb risc alt de fractura òssia, amb antecedents de fractures osteoporòtiques encara que comporti un risc cardiovascular associat. Segons els experts, aquest fàrmac és un medicament important ja que és el primer que sembla estimular directament la formació de teixit ossi a diferència de denosumab.

Paral·lelament s'han aprovat medicaments biològics per a la migranya crònica (erenumab i galcanezumab) que a la tardor pot ser que ja tinguem disponibles en unes condicions d'ús segurament molt restrictives i prescrites per especialistes i potser no finançades com ha fet l'AEMyPS en el seu informe de posicionament terapèutic amb el dupilumab en el tractament de la dermatitis atòpica greu.

Caldrà doncs seguir estudiant i reciclar-nos en els nous tractaments *biotec* molt eficaços per a patologies encara no tractades però no exempts d'elevada complexitat i alt preu.

FARMACOTERÀPIA

Nanopartícules polimèriques d'epigalocatequina-3-galat, un enfocament nanotecnològic per tractar la malaltia d'Alzheimer

A. Cano, Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicoquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona / Institut de Nanociència i Nanotecnologia (IN2UB), Barcelona / Centre de Xarxes d'Investigació Biomèdica en Malalties Neurodegeneratives (CIBERNED), Madrid

M. Etcheto, Centre de Xarxes d'Investigació Biomèdica en Malalties Neurodegeneratives (CIBERNED), Madrid / Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona / Unitat de Bioquímica i Farmacologia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona

M. Espina, Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicoquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona / Institut de Nanociència i Nanotecnologia (IN2UB), Barcelona

E. Sánchez-López, Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicoquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona / Institut de Nanociència i Nanotecnologia (IN2UB), Barcelona / Centre de Xarxes d'Investigació Biomèdica en Malalties Neurodegeneratives (CIBERNED), Madrid

A.L. López, Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicoquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona

A. Camins, Centre de Xarxes d'Investigació Biomèdica en Malalties Neurodegeneratives (CIBERNED), Madrid / Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona

M. L. García, Departament de Farmàcia, Tecnologia Farmacèutica i Físicoquímica, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona / Institut de Nanociència i Nanotecnologia (IN2UB), Barcelona

Pòster guanyador de la 31 edició del Congrés Europeu d'Oficina de Farmàcia. INFARMA Barcelona 2019

Aquest treball ha comptat amb el suport del Ministeri de Ciència i Innovació (MAT 2014-59134-R, SAF2017-84283-R i PI2016/01), CB06/05/0024 (CIBERNED) i amb el del Fons Europeus de Desenvolupament Regional. AC, ME, ESL, ALL i MLG que corresponen al grup de recerca 2017SGR-1477. ME i AC que són del grup de recerca 2014SGR-525

Conflicte d'interessos

Aquest treball és part d'un article publicat a la revista científica Journal of Controlled Release, de l'editorial Elsevier. Per a més informació, disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919301579?via%3Dihub>

La malaltia d'Alzheimer (MA) es caracteritza per un deteriorament progressiu de la memòria, la cognició i el comportament i en tot el món afecta prop de 24 milions de persones. Un dels fàrmacs més prometedors per tractar aquesta

malaltia és l'epigalocatequina-3-galat (EGCG). Amb una activitat antioxidant important, aquest fàrmac presenta molts processos d'instabilitat. Actualment, l'ús de la nanotecnologia és una de les estratègies més utilitzades però cal millorar-ne l'eficàcia. L'objectiu d'aquest treball va ser desenvolupar un nanosistema polimèric d'EGCG per avaluar-lo en ratolins transgènics APP/PS1, model de la MA. Els resultats suggereixen que aquestes partícules tenen característiques adequades per millorar la biodisponibilitat i l'eficàcia de l'EGCG i que són una forma farmacèutica propícia per al tractament de la MA i altres malalties neurodegeneratives.

La MA és la forma més comuna de demència a tot el món¹ i es caracteritza per un deteriorament cognitiu i, en la forma més avançada, per una incapacitat de desenvolupar les funcions bàsiques que provoca la mort del malalt. Segons

Figura 1. Esquema del procediment de preparació de les EGCG NP pel mètode de la doble emulsió



Figura 2. Morfologia de les EGCG NP per microscòpia electrònica de transmissió. Barra d'escala 200 nm

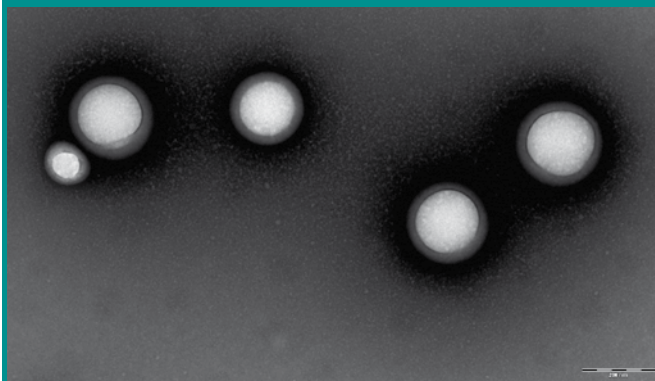
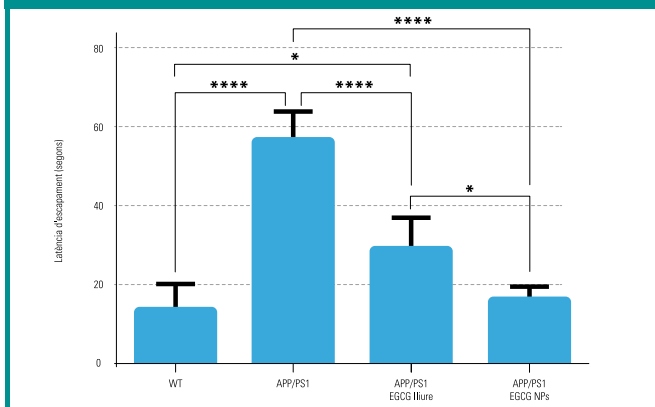


Figura 3. Resultats del test del laberint aquàtic de Morris. *P<0.05; **P<0.001**



el *World Alzheimer Report 2016*, l'any 2050 els casos diagnosticats d'Alzheimer arribaran, a tot el món, a 131 milions i aquest augment anirà acompanyat d'una gran càrrega econòmica que actualment se situa al voltant d'un bilió de dòlars².

A hores d'ara, els únics fàrmacs aprovats per tractar la malaltia són el donepezil, la galantamina, la rivastigmina i la memantina, i cap no en deté la progressió. Això significa que hi ha urgència per trobar enfocaments terapèutics nous per combatre la malaltia^{3,4}. Una de les molècules que més interès demostra és l'EGCG, el polifenol més abundant de la planta del te verd *Camellia sinensis*⁵. Aquest compost ha mostrat ser eficaç en diverses malalties com la síndrome de Down, el càncer o en una varietat de trastorns neurològics⁶. Tanmateix el fàrmac presenta molts inconvenients farmacocinètics com una inestabilitat alta i una mala absorció intestinal, factors que comporten una biodisponibilitat baixa i també influeixen en l'efectivitat⁷.

Per solucionar aquest problema, en les últimes dècades s'ha recorregut a la nanotecnologia com a estratègia terapèu-

tica per orientar i alliberar fàrmacs⁸. Entre els diferents tipus de nanovehicles, les nanopartícules polimèriques (NPs) s'han aprofitat àmpliament per la seva versatilitat farmacèutica. Aquests nanosistemes mostren una gran capacitat de càrrega de fàrmacs d'un ventall de principis actius químicament diferents i la possibilitat d'adherir molècules a la superfície per orientar-se i, per això representen una alternativa òptima per administrar fàrmacs⁹. En aquest treball ens vam plantejar la hipòtesi que la càrrega d'EGCG en NPs resoluria la inestabilitat fisicoquímica i, per tant, milloraria l'eficàcia. L'objectiu ha estat desenvolupar i caracteritzar les NPs d'EGCG (EGCG NPs) i avaluar-ne l'efectivitat en un model de ratolins transgènics APP/PS1 com a nova estratègia per tractar la MA.

Materials i mètodes

Preparació i caracterització d'EGCG NPs

El mètode de preparació seleccionat va ser el de la doble emulsió¹⁰. Breument, l'EGCG es va dissoldre en la fase aquosa interna (W_1), el polímer PLGA-PEG en la fase oliosa (O) i el tensioactiu Tween®80 en la fase aquosa externa (W_2). Aquestes fases van ser sotmeses a dos cicles consecutius d'ultrasons que van portar a la formació de la doble emulsió ($W_1/O/W_2$). Finalment, aquesta formulació va estar en agitació durant 24 hores per evaporar tot el dissolvent orgànic (figura 1). La mida mitjana, l'índex de polidispersió i la càrrega superficial de les NP les vam mesurar amb l'equip Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Malvern, UK) i la forma, mitjançant microscòpia electrònica de transmissió amb un equip Jeol 1010.

Avaluació de l'efectivitat

teràutica de les EGCG NPs

Els ratolins van ser tractats amb EGCG NPs i fàrmac lliure en l'aigua de beguda a una dosi de 40 mg/kg i durant tres mesos. Al cap de sis mesos, vam fer el test del laberint aquàtic de Morris per comprovar la memòria espacial d'aquests rosegadors¹¹. Aquest test està basat en el mesurament del temps que triguen els ratolins a trobar una plataforma submergida en una piscina després d'un període d'entrenament per orientar-los espacialment amb una sèrie de senyals situats al voltant d'aquesta piscina.

Anàlisi de les plaques senils

Les plaques senils són un dels principals marcadors de la MA i estan formades per cúmuls extracel·lulars del pèptid amiloide. La detecció d'aquests cúmuls es va fer

mitjançant la tinció amb tioflavina de talls coronals de 20 µm de gruix dels cervells de ratolins transgènics¹².

Resultats

Morfometria i morfologia de les EGCG NPs

Les NPs dissenyades van mostrar un mida mitjana pròxima als 130 nm, un índex de polidispersió inferior a 0,1 (que indica una població homogènia de partícules) i una càrrega superficial al voltant de -20 mV. L'anàlisi per microscòpia electrònica de transmissió va mostrar una forma esfèrica amb una de superficial llisa de les EGCG NPs (figura 2).

Avaluació de l'efectivitat terapèutica de les EGCG NPs

Els resultats obtinguts en la prova del laberint aquàtic de Morris van mostrar que els ratolins transgènics tractats amb EGCG NPs i amb fàrmac lliure havien millorat la memòria espacial, dada que evidenciava l'efectivitat intrínseca del fàrmac. També vam veure que els ratolins tractats amb NPs obtenien una puntuació millor estadísticament signifi-

cativa en comparar-los amb el grup de ratolins tractats amb el fàrmac lliure (figura 3).

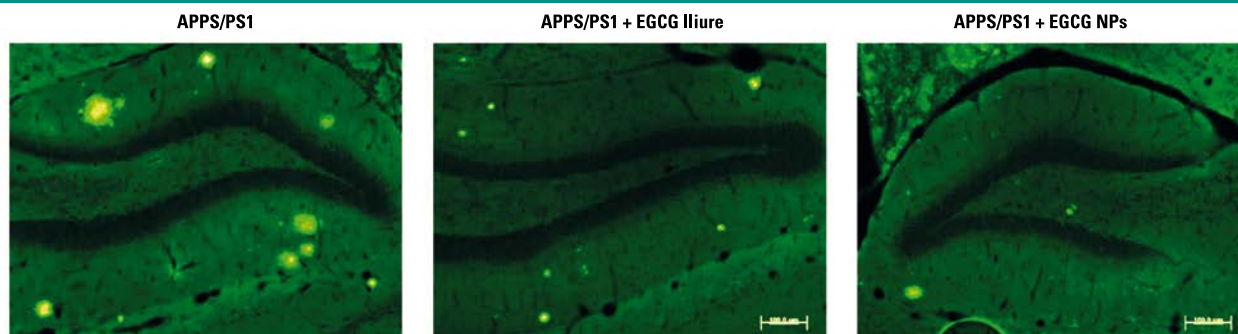
Anàlisi dels nivells de plaques β-amiloide

Després de la tinció de les seccions cerebrals amb tioflavina, els resultats van evidenciar una reducció del nombre i de l'àrea dels dipòsits de β-amiloide dels grups tractats amb relació al grup control. Aquesta reducció va ser molt més pronunciada en els ratolins que havien rebut tractament amb EGCG NP (figura 4).

Discussió i conclusions

En resum, aquest treball demostra la millora de l'eficàcia del EGCG quan es carrega en NPs polimèriques. Les EGCG NPs redueixen la càrrega de les plaques β-amiloide i milloren la memòria espacial. Aquests factor van contribuir a obtenir una reducció significativa del deteriorament cognitiu en ratolins APP/PS1. A partir d'aquestes fets, la proposta és EGCG NPs com a alternativa terapèutica nova, segura i adequada per tracta la MA.

Figura 4. Dipòsits de plaques β-amiloide dins de l'àrea de l'hipocamp (gir dentat). Talls coronals de 20 µm de gruix



BIBLIOGRAFIA

- Cummings JL, Isaacson RS, Schmitt FA, Veltling DM. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when, and why? *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2015;2(3):307–23.
- Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. *World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia*. 2016.
- Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2017;3(3):367–84.
- Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;98:297–307.
- Schmidt HL, Garcia A, Martins A, Mello-carpes PB, Carpes FP. Green tea supplementation produces better neuroprotective effects than red and black tea in Alzheimer-like rat model. *Food Research International*. 2017;100:442–8.
- Chowdhury A, Sarkar J, Chakraborti T, Pramanik PK, Chakraborti S. Protective role of epigallocatechin-3-gallate in health and disease: A perspective. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2016;78:50–9.
- Krupkova O, Ferguson SJ, Wuertz-Kozak K. Stability of (-)-epigallocatechin gallate and its activity in liquid formulations and delivery systems. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;37:1–12.
- Saraiva C, Praça C, Ferreira R, Santos T, Ferreira L, Bernardino L. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood – brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *Journal of Controlled Release*. 2016;235:34–47.
- El-say KM, El-sawy HS. Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;528(1–2):675–91.
- Cano A, Etcheto M, Chang JH, Barroso E, Espina M, Kühne BA et al. Dual-drug loaded nanoparticles of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)/Ascorbic acid enhance therapeutic efficacy of EGCG in a APPswe/PS1dE9 Alzheimer's disease mice model. *Journal of Controlled Release*. 2019; 301: 62–75.
- Morris RGM, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*. 1982; 297: 681–683.
- Porquet D, Camins A, Ferrer I, Canudas AM, del Valle J. Amyloid and tau pathology of familial Alzheimer's disease APP/PS1 mouse model in a senescence phenotype background. *Am. Aging Assoc*. 2015; 37: 1–17.

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmacèuticonline.com



COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

El farmacèuticonline sempre al teu costat

Àrea Català Castellano

Inicio Espai escoles Farmàcies Temes de salut FAQ El Col·legi informa Eines Premis

Temes de nutrició i salut

CERCA CERCA

TEMES DE SALUT

- Família
- Dones
- Homes
- Gent gran
- El medicament

EL BUTLLETÍ

Farmacèuticonline.com - CA

Nom

Correu-e

SUBSCRIBIR



Fulls de salut

L'astènia primaveral

Més informació a: www.farmacèuticonline.com

ASTÈNIA

Característiques

- Sensació de debilitat i falta de vitalitat generalitzada, tant física com intel·lectual, que redueix la capacitat per treballar i fins i tot fer les tasques més senzilles.
- Ateriació de l'estat general, fatiga, concentració i dificultat de memòria, trastorns del son i alteracions de la gana.
- Es presenta especialment entre els 20 i els 50 anys, i afecta més les dones que els homes.

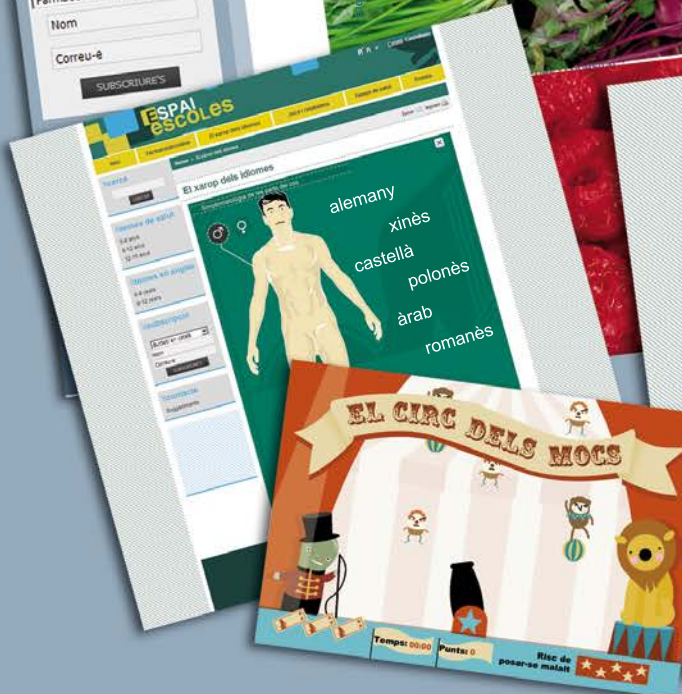
CAUSES

- És una síndrome provocada per les situacions de la vida.
- Malaltia orgànica -alteracions cardíacues, pulmonars, infeccions de tot tipus i moltes altres-.
- Es recomana consultar amb el metge.

ASTÈNIA PRIMAVERAL

- És la que afecta un nombre més gran de persones. Totes presenten aquesta estació.
- Síntomes poc alarmants i de curta durada, i remeten normalment al cap d'uns dies sense que es necessiti cap tractament.

Es creu que poden estar relacionades amb el canvi climatològic o, en les persones al·lèrgics tan freqüents en aquesta època de l'any.



ESPAI ESCOLES

El xarop dels llíbans

alemany xinès castellà polonès àrab romanès

EL CIRC DELS MOCS

Tempus 0000 Puntus 0 Risc de posar-se malalt



ESPAI ESCOLES

Què tenen en comú en Fere, la tina i en Frederic? Els tres s'han trobat a la consulta del metge p'èstion cronat. Però cadascun d'ells ho ha fet d'una forma diferent.

0-4 anys

5-12 anys

12-18 anys

vitamines en anglès

0-4 anys

5-12 anys

12-18 anys

subscripció

butlletí en català

nom

comarca

contacte

suplements

Donarà al nostre als, vitamines i aliuament d'una dieta lementària. Compta, transformar una

cosa poc usant del a orònica, l'ores i activitats

D E C S A

... i molt més

SALUT PÚBLICA

La tragèdia de la síndrome de l'oli tòxic

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

L'1 de maig de 1981, moria a Torrejón de Ardoz (Madrid) un nen de 8 anys per insuficiència respiratòria que de forma sobtada va donar pas a un brot epidèmic d'origen desconegut¹. En poques setmanes van aparèixer gairebé 20.000 persones afectades, gairebé totes amb recursos econòmics escassos i castigades per l'atur, de 14 províncies espanyoles (Madrid, Valladolid, Lleó, Palència, Segòvia, Àvila, Zamora, Burgos, Guadalajara, Salamanca, Sòria, Toledo, Santander i Ourense)^{1,2} (veure figura 1). La nova malaltia va ser anomenada "la síndrome de l'oli tòxic" i coneguda popularment com "la síndrome de la colza" i mèdicament com a SAT.

Aquell brot epidèmic es va produir en plena transició política, en un període comprès entre el final de la dictadura del general Franco i l'inici del període democràtic, només dos mesos després del cop d'estat fallit del tinent coronel de la Guàrdia Civil, Antonio Tejero. Una època caracteritzada per una gran crisi econòmica i una gran inestabilitat política en què el sistema sanitari, en general, i el sistema de vigilància epide-

miològica en particular, encara estaven per definir³.

L'objectiu d'aquest article no és només fer una descripció epidemiològica del brot sinó també descriure les conseqüències polítiques i administratives, econòmiques i socials, sanitàries i judicials que va provocar.

L'origen del brot

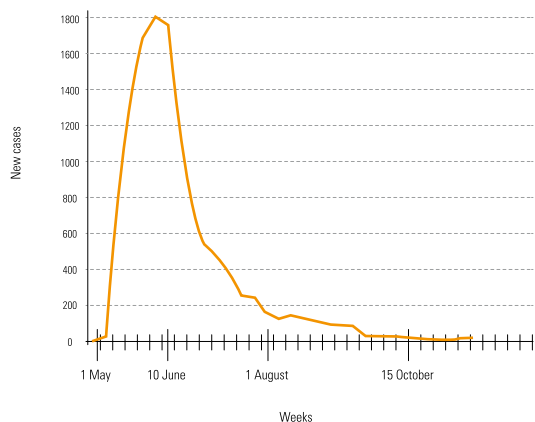
El grau de desconcert va ser enorme. En principi es va pensar en una infecció respiratòria causada per legionel·la o per micoplasma, però aquestes causes van quedar descartades ja que no complien el patró epidemiològic. La manca d'una resposta epidemiològica ràpida i eficaç va donar pas a tota una

sèrie d'especulacions sobre l'origen del brot com, per exemple, que havia estat provocat per la contaminació (accidental o voluntària) dels avions de la base militar de Torrejón d'Ardoz³. El doctor Antonio Muro, que treballava al Hospital del Rei, de Madrid, va ser el primer a fer referència a la possibilitat que aquesta malaltia tingués un origen alimentari, concretament de la verdura contaminada per algun germen, però simplement no va ser tingut en compte i va ser cessat^{3,4}.

No va ser fins al 10 de juny de 1981, a partir de les observacions clíniques fetes de forma independent en malalts de dos hospitals de Madrid i d'una enquesta epidemiològica a la província de Lleó, que les autoritats van reconèixer que l'origen del brot era el consum d'un oli sense marca ni registre sanitari⁴. Gràcies a l'informe que va elaborar Sir Doll^{4,5} (premi Nobel de Medicina per les seves investigacions epidemiològiques sobre la relació entre el tabac i el càncer de pulmó), per encàrrec del Comitè Directiu Internacional de l'OMS per a SAT (hi farem referència més endavant), es va poder demostrar científicament i judicialment que el consum d'oli de colza desnaturalitzat era la cau-

El cas de la síndrome de l'oli tòxic va significar el punt de partida de la modernització de l'epidemiologia, la seguretat alimentària i l'atenció primària a l'Estat espanyol. ”

Figura 1. Corba epidemiològica del brot¹



sa del brot⁴.

L'Audiència Nacional va ser l'encarregada d'instruir el cas, que per la complexitat que presentava es va dividir en dos sumaris separats però relacionats entre si: el 129/81 i el 198/95. La sentència del primer es va produir el 20 de maig de 1989, s'hi va interposar recurs al Tribunal Suprem i la sentència definitiva va ser pronunciada el 23 d'abril de 1992. La sentència del segon sumari es va produir el 24 de maig de 1996 i també va ser recorreguda al Tribunal Suprem, el qual va dictar la sentència definitiva el 26 de setembre de 1997².

El primer judici, en què van intervenir més de 1.000 testimonis i prop de 200 pèrits³, va demostrar la relació de causalitat entre el consum de l'oli de colza desnaturalitzat amb anilina al 2% i posteriorment refinat, i la síndrome, i va refutar la resta d'hipòtesis. Entre 1980 i 1981, l'empresa de l'oli RAPSA de Sant Sebastià, va importar de França grans quantitats d'oli de colza desnaturalitzat amb anilina al 2% per a usos industrials (cal recordar que la importació d'oli de colza per a consum humà estava prohibida per protegir la indústria nacional de l'oli). L'empresa RAPSA va vendre l'oli a l'empresa RAELCA SA, d'Alcorcón, que al seu torn l'enviava a les refineries ITH, de Sevilla, i DANESA

BAU SA, de Madrid, amb l'objectiu d'eliminar-ne les anilines i derivar-lo a la venda per a consum humà². A més, RAELCA també va barrejar l'oli de colza desnaturalitzat i refinat amb altres olis vegetals i animals, i a vegades amb beta carotens i clorofil·la, per donar l'aparença d'un oli de més qualitat. També va quedar demostrat que els responsables de RAPSA sabien que l'oli venut a RAELCA seria destinat al consum humà, si bé confiaven que l'oli arribaria en bones condicions al consumidor². En conseqüència, els empresaris van ser acusats, entre altres, de delictes contra la salut pública, de delictes d'imprudència temerària i professional i de delictes d'estafa i la responsabilitat civil i les indemnitzacions van recaure en les empreses i els empresaris condemnats².

El segon judici va buscar la responsabilitat civil de l'Administració ja que els condemnats es van declarar insolvents i no podien assumir les indemnitzacions. Dos funcionaris van ser condemnats per un delictes d'imprudència temerària: el director del Laboratori Central de Duanes per no haver ordenat les comprovacions experimentals per determinar les reaccions químiques i els resultats tòxics de la combinació de l'oli de colza amb l'anilina, ni establir si un simple refinat de la barreja podia confondre el consumidor; i un funcionari de la Direcció General de Política Aranzelària i

Taula 1. Criteris diagnòstics en la definició de cas de SAT¹

Dos criteris majors o un criteri major i quatre criteris menors són necessaris per a la definició clínica de cas.

Criteris majors	Criteris menors
1. El consum d'un oli suposadament tòxic abans de l'aparició de la malaltia o l'aparició de la malaltia en la família nuclear (presumiblement)	1. Brots epidèmics en la comunitat
2. Patologia pulmonar amb detecció radiològica d'infiltrats difusos intersticials o alveolars, amb vessament pleural o sense	2. Pícor intensa a la pell
3. Miàlgia incapacitant amb insuficiència funcional	3. Erupció cutània o edema localitzat a la pell
4. Recompte d'eosinòfils superior a 500 cèl·lules per mm ³ .	4. Sensació de boca seca greu i persistent
	5. Miàlgia lleu o moderada
	6. Patologia neurològica
	7. Dolor abdominal
	8. Signes clínics o analítics de disfunció hepàtica
	9. Aparició recent de dispnea
	10. Aparició recent d'hipoxèmia
	11. Hipertensió pulmonar
	12. Cardiomiopatia
	13. Trombosi vascular

Taula 2. Mortalitat per al període 1981-1994⁸

Any	N casos morts	Taxa ajustada a la població d'estudi	Taxa de mortalitat per cada 1.000 habitants
1981	314	18,13	7,77
1982	102	6,12	7,55
1983	77	4,91	7,93
1984	74	4,98	7,81
1985	81	5,29	8,12
1986	91	5,47	8,04
1987	94	5,74	8,01
1988	97	5,40	8,23
1989	98	5,77	8,35
1990	86	4,69	8,55
1991	118	6,14	8,66
1992	143	7,64	---
1993	145	7,26	---
1994	141	6,88	---
TOTAL	1.661		

Importació per permetre que RAPSA importés grans quantitats de l'oli de colza sense fer les investigacions oportunes. D'aquesta manera, l'Estat esdevenia el responsable civil subsidiari i tenia l'obligació d'indemnitzar els afectats. També es va considerar el cas com una catàstrofe nacional i per tant l'Estat tenia una obligació moral envers les víctimes, per responsabilitat social².

Les manifestacions clíniques

La síndrome de l'oli tòxic és una malaltia sistèmica amb quatre fases clíniques ben diferenciades²:

Fase prodròmica. El període comprèn el temps que va de l'exposició (la ingesta de l'oli) a l'aparició dels primers símptomes. No és inferior a quatre dies i l'únic símptoma observable és una eosinofília marcada que dura tot el temps de l'evolució de la malaltia.

Fase aguda (1-2 mesos després de l'inici). Els símptomes primerencs van ser tos no productiva, febrícula o febre, dolor toràctic opressiu i dispnea secundària a edema pulmonar no cardiogènic, amb vessament pleural. Com a símptomes no respiratoris van aparèixer malestar general, astènia, anorèxia, cefalea, edema cutani, pruíja, exantema cutani, artràlgies, miàlgies i rampes musculars. Com a troballes analítiques es va observar eosinofília (fins a 3.000 cèl·lules/ μ l), hipertriglicèridèmia, trombocitopènia i xifres elevades d'IgE i transaminases. En alguns casos va aparèixer hepatomegàlia i limfadenopaties.

Fase intermèdia (2-4 mesos després de l'inici). Presència d'hipertensió pulmonar lleu o moderada en el 59% dels afectats que va evolucionar de forma benigna. També altres símptomes com tromboembòlies, edema cutani, alopecia, miàlgies intenses, debilitat muscular, alteracions de la sensibilitat superficial i profunda, disfàgia, síndrome seca, pèrdua de pes sense causa aparent i hipertensió arterial en pacients joves. Com a troballes analítiques es va observar hiper glucèmia, hipertriglicèridèmia, hipercolesterolèmia, hipoalbuminèmia, trombocitopènia, eosinofília persistent i anomalies dels enzims hepàtics.

Fase crònica (4-6 mesos d'evolució). Les manifestacions més importants són hipertensió arterial pulmo-

nar, atròfia i induració de la pell (quadre esclerodermiforme), debilitat i atròfia muscular, alteracions de la sensibilitat. Altres símptomes descrits van ser alteració neuromuscular, deformacions de les extremitats i contractures intenses.

La manera de comunicar el brot

Les manifestacions de la màxima autoritat sanitària del país, el ministre de Sanitat, Rodolfo Sancho, catedràtic de Física, tres setmanes després de la mort de la primera víctima de l'oli de colza, a TVE van ser lamentables i han passat a la història com allò que mai no s'ha de fer: *"El síndrome.....es menos grave que la gripe. Lo causa un bichito del que conocemos el nombre y el primer apellido. Nos falta el segundo. Es tan pequeño que, si se cae de la mesa, se mata"*.

La magnitud del brot

Si bé el brot de SAT havia començat el dia 1 de maig del 1981, la comunicació de l'origen es va fer el 10 de juny, l'ordre de retirada de la circulació de l'oli no va ser publicada fins al dia 17 de juny (es va constatar que el dia 22 de juny l'oli encara es consumia) i no va ser fins al dia 30 de juny que es van reforçar les mesures de persuasió⁶. Es pot dir que l'actuació administrativa va estar molt poc encertada i va ser una de les causes del nombre tan elevat d'afectats.

L'Administració va crear un cens de persones afectades, si bé els criteris a complir no van quedar establerts fins a quatre mesos després d'haver començat el brot¹ (veure taula 1). El primer va ser elaborat l'octubre de 1981. El maig de 1997 en aquest registre hi havia 19.904 persones afectades (11.897 dones i 8.007 homes), una gran majoria de les quals (14.445) residien a la província de Madrid. La majoria d'afectats tenien entre 30 i 50 anys i només un 0,2% era menor d'1 any¹.

D'acord amb les darreres dades publicades per la Unitat SAT, de l'Institut de Salut Carlos III (gener de 2018), el total de persones censades és de 20.643, en una proporció dona/home d'1,5/1 i afecta tots els grups d'edat. Al principi, la mortalitat va ser de prop de 400 individus els primers 18 mesos i actualment són 3.800 defuncions per totes les causes⁷.

Taula 3. Causes de mortalitat dels pacients amb SAT, Període 1981-1994 (adaptat)⁸

Causa de mort	ICD-9 codi	N casos	% Casos
Neoplàsies	140-239	310	18,7
Alteracions circulatòries	390-459	536	32,3
Alteracions respiratòries	460-519	134	8,1
SAT	E865	350	21,1
Causes externes (excloent la síndrome)	E800-E999	59	3,5
La resta de codis		75	4,5

Taula 4. Llista dels estudis cas-control inclosos a l'informe Doll⁹

Ref	Location	Date	Study unit	Selection of subjects		Consumption of «street oil»		P-value
				Cases	Controls	Cases	Controls	
a	Madrid	7.1-8 June	Individ.	See Appendix	See Appendix	62/82 (100%)	4/62 (6%)	<.001
b	Nexas del Marqués	11 June	Family	27/30 affected families in town	108 families: 54 selected randomly 54 randomly after matching for size	27/27 (100%)	30/108 (28%)	<.001
c	Pozuelo de Alarcón	17-18 June	Family	Families of patients from Pozuelo district admitted to Clínica Puerta de Hierro	Neighbourhood families approached in defined order	42/48 (88%)	32/66 (33%)	<.001
d	Madrid	-	Individ.	-	-	77 (100%)	28/84 (33%)	<.001
e	Madrid	-	Individ.	-	-	99 (100%)	34/104 (33%)	<.001
f	Madrid	-	Individ.	-	-	8/8 (100%)	22/204 (10%)	<.001
g	Madrid	-	Family	-	-	52/58 (90%)	615/725 (85%)	<.001
h	Choras de alajo	15-22 June	Family	All affected families	Randomly selected families	19/19 (100%)	15/19 (79%)	>.05
i	Carazo de arriba	19 June	Family	All affected families in village	Other families ⁹	13/13 (100%)	25/44 (57%)	.002
j	San Cristóbal de La Ribera	17-25 June	Family	7 all affected families	Two sets: selected at random + matched	10/10 (100%)	6/199 (42%)	.002
k	El Estrecho	11-17 June	Family	All affected families	All other families	11/11 (100%)	22/33 (67%)	.03
l	Arcozuelo ⁹	end July	Family	All affected indivs.	All unaffected families	18/18 (100%)	9/21 (57%)	<.001
m	Colmarar viejo	26 June	Family	Patients from Colmarar admitted to Ramon y Cajal Centre	Neighbourhood families as (c)	16/20 (80%)	6/20 (30%)	.002

¹Unklar how chosen: must have been most available as altogether 173 persons were included in 57 families out of 266 inhabitants.
²Only 9 replies to this question out of 10 matches controls.
³Note: Comparison is made between affected individuals and unaffected families. Different figures are given by Rigau Perez in WHO. Regional Office for Europe (1984) report: i.e. 18 case families, all consumed street oil; 21 control families, 12 consumed street oil. The original report (1) also states that all the affected individuals except one (number not stated) at the locality of Lanzadilla had consumed street oil as had the 12 people in the 5 unaffected families.
⁴Andrés (a) Casado Jares et al (1982); (b) Rigau Perez et al (1984); second of four studies reported; (c) Andrés J, Segura A and Ochober J (1981) and Andrés J, Segura A, Ochober J and Segura A (1981); (d) Ministerio de Sanidad (1981); (e) Ministerio de Sanidad (1981); (f) Ministerio de Sanidad (1981); (g) Ministerio de Sanidad (1981); (h) Ministerio de Sanidad (1981); (i) Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Ramon y Cajal (1981).

Les dades epidemiològiques

Taula 5. Consum del suposat "oli d'oliva" i aparició de símptomes en quatre convents⁵

Convent	Population	Date	Purchase of oil	Use of oil	Occurrence of illness
1	23 nuns	Mid February	100 litres from a street vendor mixed with 20 litres previously purchased		
		February to beginning of May		Dressing for salads and vegetables	Unspecified number complained of general weakness, several of slight fever and chest pain, treated symptomatically
		Early May to end June		Used for cooking as well because more nutritive. All but 12 litres used.	
		End May			typical cases of toxic syndrome: 20 affected, 8 of whom developed chronic symptoms with one death
Chaplain		February to end May	1 meal a day	Unaffected	
Religious Superior		February to end May	Ate very little oil, because on special diet for medical reasons	Unaffected	
2	26 nuns and chaplain in retreat	Early May	10 litres JAP oil from local shop		
		15-25 May		5 litres consumed mainly for salads	13 nuns developed mild symptoms: cough, dyspnoea, myalgia; 6 progress to chronic phase
		15-25 May		nil	Unaffected
		25 May to end June		5 litres consumed mainly for salads	1 of additional 9 nuns developed acute symptoms progression to chronic phase
56 laywomen		Early May to end June	Same meals as nuns but used soybean oil for dressings	Unaffected	
3	42 nuns	May	20 litres JAP oil from same shop as used by Convent 2		
		Mid-May to end June		10 litres consumed as dressings for salads and vegetables	42 developed dyspnoea, myalgia; 9 progressed to chronic phase
		Absent for 16 days of period			Unaffected
		Mid-May to end June		Same meals as nuns, but used soybean oil for dressings	Unaffected
4	13 nuns	End April	Gift of 20 litres oil bought from street vendor		
		Early May to 31 May		Oil used for all purposes (salads, cooking, etc.). Used poor mixed with other oils, 2.5 litres to 1 litre soybean and 1 litre sunflower seed oil.	3 developed acute symptoms diagnosed as Toxic Syndrome
		Early May to 31 May		12.5 litres original oil consumed * Visited convent. No meals	Unaffected

*Use of oil ceased because physician suspected a possible connection between illness and the ingestion of oil.

Entre l'1 de maig de 1981 i el 31 de desembre de 1994 en el seguiment d'una cohort de 19.754 individus malalts es van produir 1.663 defuncions, dada que va suposar una taxa crua de mortalitat del 8,4%⁸ (veure taula 2). Les causes de mort més freqüents van ser: síndrome de l'oli tòxic (21,1%), alteracions circulatòries (32,3%) i tumors malignes (18,7%)⁸ (veure taula 3).

Posteriorment, es va constatar que en el període 1 de gener de 1995 - 31 de desembre de 1999, les defuncions en la cohort esmentada es van augmentar en 761¹. Així, doncs, el nombre total de defuncions, entre l'1 de maig de 1981 i el 31 de desembre de 1999, per totes les causes, va ser de 2.424, dada que representava una taxa crua de mortalitat del 12,3%.

Entre desembre de 1997 i maig de 1999 es va fer un seguiment d'una cohort de 758 individus (516 dones i 242 homes) afectats per la síndrome, d'edats compreses entre 17 i 84 anys⁹. S'hi va observar una prevalença elevada de factors cardiovasculars: hipertensió arterial (34%), dislipèmies (44%), sobrepès (40%), obesitat (27%), intolerància hidrocarbonada (9%) i diabetis mellitus (9,4%). Altres símptomes van ser: rampes (78%), artràlgies (78%) i parestèsies (70%). Únicament el 2,8% dels afectats es mantenien asimptomàtics. L'estudi va fer les troballes analítiques següents: hipotiroïdisme franc o subclínic (6,6%), dislipèmies (44%), intolerància hidrocarbonada (9%), alteracions de l'espirometria (6%), alteracions en la prova de difusió respiratòria (8%) i hipoxèmia (18%)⁹.

L'informe Doll i les conseqüències jurídiques

Dos anys després de declarada l'epidèmia es va posar en marxa la comissió d'investigació epidemiològica amb l'objectiu de determinar la causa del brot. Aquesta comissió no ho va tenir fàcil, ja que es va passar tot un any recopilant tota la informació disponible, que era escassa, dispersa i poc concloent⁴.

Hi havia informació d'un total de 13 estudis cas-control la majoria dels quals mai no van ser publicats i 12 dels quals eren posteriors al 10 de juny de 1981, dia en què la televisió va emetre l'anunci que relacionava el brot amb l'oli de colza desnaturalitzat⁴. Tampoc no hi

havia mostres de l'oli ja que les autoritat sanitàries havien decidit no fer recollida de mostres, però sí que van organitzar una operació de recollida i bescanvi d'oli de tota mena, sense relació clara amb el brot, acció que va representar una interferència greu per determinar-ne la casuística³.

Tota la informació disponible va ser lliurada a l'eminent epidemiòleg Sir Ricard Doll que va fer un informe a partir d'un metaanàlisi dels estudis cas controls de la fase aguda de l'epidemiologia (veure taula 4), altres evidències indirectes com les persones afectades en quatre convents (veure taula 5) i l'estudi cas-control d'oli que va dissenyar la comissió. Aquest estudi va concloure que l'oli de colza desnaturalitzat era el responsable del brot i ho va ratificar com a pèrit en el judici, de manera que va crear jurisprudència a Espanya, per acceptar l'evidència epidemiològica com a prova científica de causalitat^{4,5}.

Les conseqüències polítiques i administratives

La síndrome va aparèixer en un moment històric transcendental de la història d'Espanya: la transició política. El canvi de sistema polític, del franquisme a la democràcia i el traspàs de les primeres competències a les comunitats autònomes en un context de conflictivitat social, més el cop d'estat d'Antonio Tejero, fallit, agreujat per una crisi econòmica greu (la segona del petroli de 1979), que havia paralitzat les importants reformes que l'Estat necessitava, va ser una de causes de la gran caiguda de la Unió de Centre Democràtic (UCD) i del triomf aclaparador dels socialistes a les eleccions de 1982. Els titulars de premsa del 1981 anunciaven: "los destrozos políticos de la colza" o "la colza resultó el detonante de la UCD"⁶.

A principis dels any 80, el control sanitari dels aliments era ineficax i obsolet, escàs per elaborar productes destinats al consum humà i deficient la forma de comercialitzar-los, basada en la venda ambulat i la manca d'informació al consumidor dels processos de fabricació, conservació, composició i caducitat⁶. Amb la crisi de la "colza" es prioritza la dimensió sanitària del problema de seguretat alimentària per sobre de la

dimensió industrial, amb l'objectiu de protegir la salut. Per primera vegada, l'Estat adopta mesures efectives per acabar amb el frau alimentari i per garantir la seguretat dels aliments¹⁰ (veure taula 6).

Les conseqüències econòmiques i socials

El cultiu de la colza, emergent a Espanya, que tenia totes les condicions favorables i despertava una expectativa econòmica prometedora va quedar frustrat i encara avui dia no s'ha recuperat³.

Les despeses econòmiques de la síndrome són fortes no només per la resposta sanitària directa sobre els afectats (més de 20.000 i 3.800 morts), sinó també pel nombre de famílies involucrades i les indemnitzacions sufragades per l'Estat: 15 milions de pessetes (90.151 euros) per als hereus dels 330 morts i 150.000 pessetes (901 euros) a 90 milions (540.910 euros) per als damnificats, segons símptomes i graus d'invalidesa respectius¹¹.

No obstant això, les indemnitzacions han estat absolutament insuficients ja que la síndrome és una malaltia crònica d'evolució incerta i que, 37 anys després, continua provocant invalideses. És per això que, encara avui, la lluita dels afectats continua perquè l'Estat no els oblidí i per rebre un tracte just i unes indemnitzacions més justes. El 30/09/2015, la *Izquierda Plural* (IU-ICV-CHA), UPyD, Compromís, BNG, Amaiur i Geroa Bai van presentar de forma conjunta una proposició no de llei al Congrés dels Diputats per demanar atenció sanitària i indemnitzacions per als afectats. Les demandes eren: crear un organisme que agilités i optimitzés els recursos d'organització i de coordinació de les necessitats dels afectats, restablir el programa mèdic i social actualitzat, adequar i adaptar els professionals mèdics en tots els territoris amb població afectada, actualitzar la investigació a l'ISCIII, actualitzar i activar la coordinadora de la unitat de gestió de prestacions econòmiques i socials¹². Avui en dia, encara no s'ha concretat cap proposta¹¹.

Les conseqüències sanitàries

Cal recordar que el model sanitari actual d'Espanya va ser aprovat l'any 1986 (Llei 14/1986, de 25 de abril, General de Sanitat) i que l'any 1981 el model sanitari

espanyol estava basat en les cotitzacions a la seguretat social i en el "Seguro Obligatorio de Enfermedad" (SOE), que deixava sense cobertura sanitària el 16% de la població i que prestigiava l'atenció hospitalària per sobre de la primària, que en aquells moments era molt precària i que es desenvoluparia anys més tard⁶.

L'aparició de la síndrome de l'oli tòxic va ser un gran repte per a les autoritats polítiques i sanitàries i el punt de partida del nou model assistencial a posar en marxa un cop se superés la reforma de la estructura sanitària del moment i que s'havia basat en l'abordatge dels problemes de la salut i la malaltia des d'una perspectiva integral biopsicosocial, el pas de sistema sanitari (del diagnòstic i el tractament de les malalties) a sistema de salut (de la participació del ciutadà en la cura de la seva salut mitjançant la cultura i l'educació sanitària), i l'augment del protagonisme de l'atenció primària. Tots aquests reptes es van assolir⁶.

La resposta sanitària assistencial davant la síndrome es pot contextualitzar en tres etapes⁶:

Primera. Situació d'emergència (de l'1 de maig al 15 de juny) La mesura prioritària va ser crear, el 9 de maig de 1981, una Secretaria Permanent, dependent de la Secretaria d'Estat per a la Sanitat, amb la funció de centralitzar la resposta de la malaltia. Un cop que van començar a aparèixer individus infectats en diverses províncies, la Direcció General d'INSALUD va constituir la Comissió de Seguiment de la Demanda Assistencial, amb els objectius d'elaborar les estadístiques de l'epidèmia, coordinar les diferents institucions sanitàries i elaborar un pla de previsions. Davant de la gran magnitud del brot es va definir un pla de previsions, un dispositiu assistencial hospitalari i un dispositiu assistencial extrahospitalari. El pla de previsions va consistir en assignar els recursos necessaris per atendre la demanda assistencial i crear unitats de seguiment extrahospitalari (pel fer el control i el seguiment ambulatori o domiciliari dels malalts) i les unitats de seguiment de policlínica (per controlar i fer el seguiment dels malalts donats d'alta i dels nous pacients que no requerien hospitalització).

Segona. Els programes nacionals. En aquesta etapa

Taula 6. Canvis introduïts en la política de seguretat alimentària a partir de l'aparició de la síndrome de l'oli de colza

Objectius de la reforma	Instruments
Millorar el marc normatiu	Desenvolupament del codi alimentari amb l'aprovació de les reglamentacions tecnicosanitàries pendents. Llei 26/1984, de 19 de juliol, general per a la defensa dels consumidors i usuaris. Llei 14/1986, de 25 de abril, General de Sanitat.
Millorar el context institucional.	Secretaria d'Estat per al Consum (Reial Decret 1808/1981). Ministeri de Sanitat i Consum (Reial Decret 2823/1981). Ministeri d'Agricultura, Pesca i Alimentació (Reial Decret 2924/1981).
Millorar els serveis d'inspecció i de control oficial: repressió del frau alimentari.	Sistema de registre d'aliments i indústries alimentàries unificat a nivell nacional (Reial Decret 2825/1981). Clarificació dels mecanismes d'inspecció, presa de mostres i anàlisis d'aliments, així com de les infraccions i sancions en matèria alimentària (Reial Decret 1945/1983). Reforma del Codi Penal (Llei Orgànica 8/1983) que modifica el concepte de delictes alimentaris.

van funcionar tres plans nacionals (Programa nacional d'atenció i seguiment dels afectats per la síndrome tòxica (agost de 1981), Programa nacional d'ajuda als afectats per la síndrome tòxica (abril de 1982), Pla nacional per a la síndrome tòxica (PNST) i desenvolupament de l'atenció extrahospitalària [juny de 1982]). També es van introduir canvis rellevants en el dispositiu extrahospitalari per incorporar els afectats de l'oli al model d'atenció primària orientada a tots els ciutadans que s'estava dissenyant.

Tercera. Integració en el sistema general. El març de 1985 el PNST va quedar suprimit i es va separar l'atenció mèdica i l'atenció social dels afectats. L'atenció sanitària, assumida per INSALUD, la van prestar els equips d'atenció primària dels centres de salut i d'aquesta manera els afectats van quedar integrats al SAT de la xarxa general un cop aprovada la reforma de les estructures bàsiques de salut (gener de 1984). També es va elaborar el Programa de Salut per a la Síndrome Tòxica en Atenció Primària (octubre de 1985).

L'atenció social la va assumir l'Oficina de Gestió de Prestacions Econòmiques i Socials de la Síndrome Tòxica. El juny de 1994, el Congrés dels Diputats, va crear una ponència especial entorn de la síndrome i el setembre de 1995 va emetre un informe que feia les propostes següents: unificar en un únic cens totes les

l·listes d'afectats, mantenir amb caràcter permanent el règim de protecció en l'àmbit econòmic i social vigent en aquell moment i establir un mecanisme estable de coordinació interministerial. Aquest darrera proposta va quedar concretada en la creació, el gener de 1998, de la Comissió Interministerial de seguiment de les mesures a favor de les persones afectades per la síndrome tòxica, adscrita a la Secretaria d'Estat de la Seguretat Social.

Conclusions

El cas de la síndrome de l'oli tòxic va significar el punt de partida de la modernització de l'epidemiologia, la seguretat alimentària i l'atenció primària a l'Estat espanyol. També va ser molt important en l'àmbit judicial ja que la investigació epidemiològica d'aquest brot va crear jurisprudència com a criteri de causalitat.

La gestió de la síndrome va tenir aspectes positius i negatius. Entre els segons cal destacar:

- Una gestió de la comunicació lamentable, plena d'especulacions, en les paraules desafortunades i famoses del Ministre de Sanitat.
- Una gestió epidemiològica poc encertada ja que es va trigar massa a trobar l'origen del brot, a fer

efectives les mesures de control i les mostres d'oli recollides no van ser analitzades, motiu pel qual l'origen del brot no es va poder establir analíticament.

- El malestar, avui en dia, dels afectats, que se senten oblidats, amb unes indemnitzacions i unes prestacions socials que no cobreixen les seves necessitats.

Entre els aspectes positius cal destacar:

- L'atenció assistencial als afectats en la fase d'aparició del brot.
- L'informe Doll que establia la causalitat entre la ingesta de l'oli de colza desnaturalitzat amb anilina al 2% i la síndrome.

És poc probable que avui en dia es produís una situació similar ja que la societat espanyola i el sistema sanitari actuals són molt diferents dels de l'any 1981. No obstant això, no hem d'abaixar la guàrdia, ja que els serveis de salut pública continuen sent marginals en el sistema sanitari (entre l'1 i el 2% de les despeses públiques en sanitat). i la resposta dels serveis de salut pública continua sent majoritàriament reactiva i no proactiva.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Toxic oil syndrome. Ten years of progress. Edited by: Benedetto Terracini. Spain. 2004. p.191.
2. Rodríguez Carnero P, Calvo Sánchez M, Molina Collado Z et al. El síndrome del aceite tóxico: 30 años después. *Rev Esp Med Legal*. 2011;37(4):155-61.
3. Segura Benedicto A, Oñorbe de Torre J. El síndrome del aceite tóxico. *Rev Adm Sanit*. 2006;4(4):599-606.
4. Sans S. Riesgo y seguridad alimentarias: revisitando la colza. *Gac Sanit* 2000;14(Supl. 3):4-6.
5. Sir R. Doll. The aetiology of the Spanish Toxic Syndrome: interpretation of the epidemiological evidence. *Gac Sanit* 2000;14(Supl. 3):72-88.
6. Hernández Martín G, Martínez-Pérez J. Cambio político, enfermedad y reforma sanitaria: la respuesta asistencial al síndrome del aceite tóxico (España, 1981-1998). *Asclepio. Revista de Historia de la Medicina y de la Ciencia*. 2011;63(2):521-44.
7. Instituto de Salud Carlos III. Unidad del síndrome del aceite tóxico. [acces el dia 31/01/2018]. Disponible a: <file:///D:/Aceite%20toxico/Unidad%20del%20S%C3%ADndrome%20del%20Aceite%20T%C3%B3xico.html>
8. Abaitua Borda I, M Philen R, Posada de la Paz M et al. Toxic oil syndrome mortality: the first 13 years. *International Journal of Epidemiology*. 1998;27:1057-63.
9. Martín Álvarez H, Plaza Cano M, Estirado del Cabo E et al. Hallazgos clínicos y analíticos en pacientes afectados por el síndrome del aceite tóxico. Estudio de una cohorte de 758 pacientes. *Rev Clín* 2000; 200:305-9.
10. Palau Roque AM. Continuidad y cambio en las políticas públicas: el caso de la política de seguridad alimentaria en España (1981-2001). *Revista Española de Ciencia Política* 2009; 21:47-68.
11. EFE. A las víctimas del aceite de colza nos han abandonado a propósito. *El mundo*. Madrid. 30/03/2017. [acces el 16/06/2018]. Disponible a: <http://www.elmundo.es/sociedad/2017/03/30/58dd2089268e3e223a8b4908.html>
12. EFE. Piden en el Congreso atención sanitaria para afectados por el síndrome del aceite tóxico. *INFOSALUS.com*. Madrid. 30/05/2015. [acces el 16/03/2018] Disponible a: <http://www.infosalus.com/actualidad/noticia-piden-congreso-atencion-sanitaria-afectados-sindrome-aceite-toxico-20150930183538.html>

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA



www.agorasanitaria.com

 COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

ÀGORA
FORMACIÓ SANITÀRIA VIRTUAL

 COFM
COLEGIO OFICIAL DE
FARMACÈUTICOS
de MADRID

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Probiòtics i rendiment esportiu

E. Saura, farmacèutica adjunta en farmàcia comunitària.

A. Bach, vocal d'Alimentació i Nutrició (COFB), professora d'estudis de salut, directora del Màster Universitari d'Alimentació en l'Activitat Física i l'Esport, Universitat Oberta de Catalunya (UOC).

F. J. Pérez, professor del Departament de Bioquímica i Fisiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona.

L'exercici físic té una sèrie d'efectes en la fisiologia de l'individu que poden ser beneficiosos quan es practica amb una intensitat moderada, però que poden ser perjudicials si ens hi dediquem de forma extenuant i sense preparació prèvia. Els últims anys, s'ha establert la relació entre l'exercici físic i la composició dels microorganismes que cohabitaven en el nostre intestí: la microbiota intestinal. Aquesta relació pot tenir aspectes claus per al rendiment esportiu i obre la porta a l'ús dels probiòtics.

L'exercici d'intensitat moderada i la microbiota intestinal

L'exercici físic pot determinar canvis en la composició microbiana de l'intestí i jugar un paper positiu en l'homeòstasi i la regulació de l'energia. L'exercici de baixa intensitat redueix el temps transitori d'excreció i, per tant, el temps de contacte entre els patògens i la capa de moc gastrointestinal. Com a conseqüència, sembla que aquest tipus d'entrenament podria tenir efectes protectors i disminuir el risc de càncer de còlon, de diverticulosi i de malaltia inflamatòria intestinal¹.

D'una altra banda, sabem que una conducta sedentària sumada a una dieta abundant en greix, provoca un augment de l'amplada de les vellositats intestinals a causa d'infiltrats plasmocitoides i limfocítics. L'exercici impedeix aquest canvi morfològic¹.

A títol d'exemple, un estudi en humans fet a jugadors de rugbi d'elit va demostrar que tot i presentar més concentració de creatina-cinasa (correlacionada directament amb la ingesta de proteïnes), tenien un metabolisme inflamatori menor i millors biomarcadors en comparació amb el grup control. Després d'investigar mostres fecals d'aquesta població i d'analitzar la composició de la microbiota intestinal, van veure que els atletes presentaven una microbiota amb una diversitat més gran. La proporció de diversos

taxons o grups bacterians d'interès va ser significativament més elevada en la microbiota intestinal dels atletes d'elit, mentre que només tenien reduïda l'abundància relativa dels *Bacteroidetes* en comparació al grup control².

D'altra banda, diferents estudis mostren que els atletes i els subjectes amb un índex de massa corporal (IMC) baix presenten una proporció elevada del bacteri *Akkermansia muciniphila* en la microbiota intestinal que degrada la mucina dels bacteris que resideixen en la capa de moc. De fet, la proporció d'aquest bacteri està correlacionada inversament amb l'IMC, l'obesitat i els trastorns metabòlics i suggereix que podria actuar amb la millora de la funció de barrera^{1,2}.

En suport dels estudis anteriors, Estaki *et al.*³ van analitzar la microbiota fecal en individus de diferents nivells d'aptitud física i dietes comparables. Com a indicador de l'aptitud física els investigadors es van basar en el consum d'oxigen màxim, marcador estàndard de l'aptitud cardiorespiratòria (CRF). Els resultats van demostrar que, independentment de la dieta, el CRF estava correlacionat amb una major diversitat microbiana intestinal. Entre els participants en bona forma física van observar un augment de la producció de butirat fecal, àcid gras de cadena curta (AGCC) indicador d'una millor salut intestinal, produït per grups bacterians com *Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* i *Erysipelotrichaceae*^{1,3}.

Un altre estudi, Bressa *et al.*⁴ va comparar la composició de la microbiota intestinal de dones premenopàusiques actives, és a dir, que responien a les recomanacions de l'OMS de fer almenys tres hores d'activitat física a la setmana, amb relació a la composició microbiana de dones sedentàries que no seguien aquestes recomanacions, totes amb un IMC correspo-

nent al pes normal. Els resultats van demostrar que en la microbiota intestinal de les dones actives hi havia més abundància de bacteris relacionats amb efectes positius per a la salut que no pas en les dones sedentàries. També va quedar clara una associació inversa entre paràmetres de sedentarisme i diversitat de la microbiota⁴.

Exercici físic de resistència i microbiota intestinal

L'exercici físic de resistència es podria definir com l'exercici cardiovascular (córrer, ciclisme, natació o exercici aeròbic) que es manté durant un període prolongat de temps. Els atletes de resistència exposen els cossos a condicions fisiològiques extremes que alteren l'homeòstasi interna del cos. L'esforç físic a un nivell molt alt durant un temps llarg fa que tot el cos posi en marxa una resposta de defensa amb una síntesi de proteïnes de fase aguda, l'alliberació d'hormones i canvis en l'equilibri metabòlic i de fluids. Les principals adaptacions inclouen una millora de les funcions mecàniques, metabòliques, neuromusculars, contràctils en el múscul, un reequilibri dels electròlits, una disminució en el glucogen emmagatzemat i un augment en la biogènesi mitocondrial en el teixit muscular. A més, l'exercici de resistència té un impacte profund en l'estrès oxidatiu, en la permeabilitat intestinal, en el dany muscular, en el sistema inflamatori i en la resposta immunitària. Un augment de la temperatura canvia el flux sanguini i augmenta la deshidratació que provoca alliberament d'adrenalina i glucocorticoides com una forma de restablir l'equilibri homeostàtic⁵.

L'exercici físic intens modifica l'estrès i les hormones catabòliques, les citocines i les molècules microbianes intestinals, però això pot provocar trastorns gastrointestinals, ansietat, depressió i rendiment baix. Segons la revisió de Purvis *et al.*, es calcula que entre el 20% i el 60% dels practicants pateix estrès causat per un exercici excessiu i una recuperació inadecuada^{6,7}.

Com hem dit, se sap que la dieta modula la com-

posició de la microbiota intestinal, però la resposta a l'estrès en els atletes d'elit és complexa i la definició de règims de dieta estable, difícil. Dades preliminars indiquen que la microbiota actua com un òrgan endocrí ja que secreta dopamina, serotonina o altres neurotransmissors que poden controlar l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal en atletes i alhora el comportament

de l'individu. Per exemple, el GABA, el transmissor inhibitor més important del cervell, és produït per diverses soques de *lactobacils*^{6,7,8}. Tots aquests canvis en l'individu i la seva microbiota intestinal, suggereixen l'interès en intervencions com poden ser amb probiòtics, per prevenir o millorar la situació.

Probiòtics i salut intestinal

Els probiòtics poden modular el creixement o la supervivència d'altres

bacteris en la llum de l'intestí, milloren la funció de barrera de la mucosa i afecten el sistema immunitari de la mucosa o sistèmic. L'intestí gros és l'òrgan més fortament colonitzat del cos humà. L'estrès, la dieta, les infeccions, les condicions de vida i la ingesta d'antimicrobians poden afectar la composició de la microbiota⁹.

L'administració de probiòtics pot beneficiar l'absorció i la disponibilitat dels nutrients. També sabem que els probiòtics poden optimitzar l'absorció de minerals (possiblement amb canvis en els nivells de pH), tenen més impacte en la digestió de carbohidrats (per la producció d'enzims digestius), poden reduir els nivells de colesterol (el degraden a l'intestí) i fins i tot poden produir nutrients vitals com, per exemple, la síntesi de diverses vitamines. L'eficàcia de tots els probiòtics és específica de la soca (efectes socadependents) i no pot ser extrapolada a un altra soca de no ser que es confirmi per mitjà d'assajos clínics^{6,9}.

Probiòtics i exercici físic

En aquest moment només hi ha una vintena

“
La falta de carbohidrats complexos en les dietes dels atletes d'elit poden afectar negativament la composició i la funció de la microbiota intestinal.

d'estudis experimentals en humans, controlats i aleatoris dels quals podem deduir que hi ha una relació directa o indirecta entre el consum de determinats complementos amb probiòtics i el rendiment esportiu.

Probiòtics, exercici físic i proteïnes

Ja que moltes dietes de resistència es basen en nivells alts de proteïnes i carbohidrats, un repte important és dissenyar-ne unes que limitin els perfils microbians que produeixen metabòlits tòxics procedents de la degradació de les proteïnes. També és important augmentar el nombre de microorganismes que milloren el metabolisme energètic, redueixen l'estrès oxidatiu i regulen la inflamació sistèmica⁵.

Així, doncs, s'ha vist que l'administració del probiòtic *B. coagulans* ajuda a la digestió de carbohidrats i proteïnes a l'intestí. A més de propiciar una utilització millor dels aliments consumits, *B. coagulans* augmenta els beneficis dels substrats o prebiòtics i promou poblacions de bacteris beneficiosos a la producció d'AGCC essencials per a la salut de les cèl·lules que recobreixen l'intestí. La soca també ha demostrat efectes antiinflamatoris i immunomoduladors, presenta un historial d'ús segur i assegura el consum humà crònic en proves de toxicologia, fins i tot quan el producte es pren en grans quantitats⁹.

En dietes suplementades amb proteïnes, les proteïnes amb una quantitat elevada d'aminoàcids, entre els quals la leucina és l'aminoàcid clau, són més efectives que altres. En aquesta línia, l'administració conjunta amb *B. coagulans* es podria utilitzar per reduir les diferències de qualitat de les fonts de proteïna amb un contingut més baix en leucina com podrien ser les proteïnes vegetals⁹. Aquest aspecte tindria una gran rellevància, per exemple, en dietes vegetarianes i de baix consum de proteïnes d'origen animal entre atletes.

Probiòtics, exercici físic i ferro

El ferro és un micronutrient essencial per a l'ésser

humà que majoritàriament està en els eritròcits formant part de l'hemoglobina. Per tant, el ferro està involucrat en el transport d'oxigen al múscul i és un factor limitant del rendiment. Un dèficit de ferro provoca una disminució de la formació d'hemoglobina i induïx una anèmia ferropènica. Aquesta és una afecció molt freqüent en esportistes i repercuteix de manera negativa en el rendiment físic. En concret, la prevalença

augmenta en dones esportistes en casos de menstruació, petits traumatismes, una ingesta inadequada de ferro, etc.

Més enllà de la quantitat ingerida, un aspecte important del metabolisme del ferro a tenir en compte és la regulació hormonal que exerceix. L'hepcidina és una hormona que redueix l'expressió del transportador ferroportina en la membrana basal dels enteròcits i, per tant, l'absorció de ferro i el pas

a la sang. La inflamació augmenta la producció hepàtica d'aquesta hormona i, en conseqüència, els nivells de ferro. L'exercici intens s'associa a nivells elevats d'IL-6, factor que induïx l'augment de la síntesi d'hepcidina^{10,11}.

S'ha vist que l'administració del probiòtic *Lactobacillus plantarum 299v (LP299v)* augmenta la biodisponibilitat del ferro en la dieta¹². Per tant, la dosi de ferro administrada podria ser menor i en reduiria la quantitat que passa pel tracte gastrointestinal sense ser absorbit. Des d'un punt de vista oxidatiu, aquest fet també pot ser beneficiós ja que hi ha indicis que les quantitats redundants de ferro en el tracte gastrointestinal poden donar com a resultat un augment de l'estrès oxidatiu, amb les conseqüències negatives que això comporta^{12,13}.

Probiòtics i rendiment esportiu

Un estudi en ratolins va mostrar que l'administració del probiòtic *Lactobacillus plantarum TWK10 (LP10)* provoca un augment del rendiment físic, una disminució de la fatiga i un augment de la massa muscular¹⁴.

Calen més investigacions, però l'evidència científica general sobre l'ús de probiòtics suggereix que són una solució positiva en nutrició esportiva per millorar la composició de la microbiota.



Aquests resultats experimentals han de ser validats en un futur en models humans.

L'administració de complements probiòtics de *S.Thermophilus FP4* i *B.breve BR03* han demostrat l'atenuació en el decreixement del rendiment i la tensió del múscul en els dies posteriors a fer una sèrie d'exercicis físics que prèviament havien danyat els músculs dels atletes, i un benefici en el rendiment en proves consecutives de tornejos de màxima intensitat¹⁵. No obstant això, calen més estudis amb més tipus de probiòtics en diversos grups d'atletes per millorar la comprensió de la relació complexa entre una soca determinada de probiòtic, dosi, duració del trac-

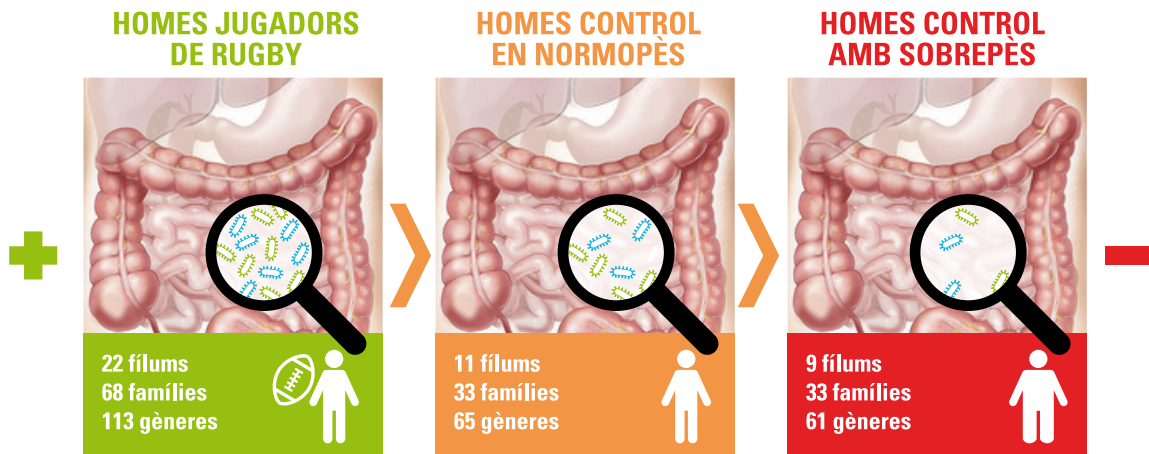
tament, dieta, nivells d'activitat, resultat clínic i modificació de la microbiota intestinal.

Exercici físic, dieta, microbiota i probiòtics

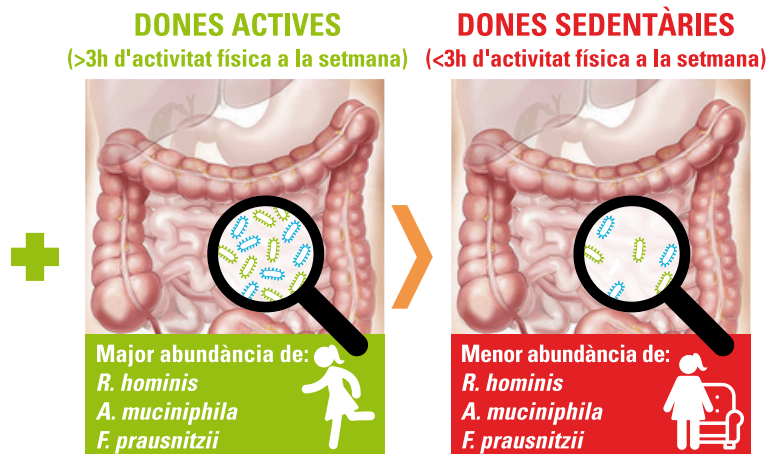
En atletes d'elit, les eleccions nutricionals adequades, que solen evitar greixos i fibra, poden reduir el risc de malestar gastrointestinal i assegurar un buidatge gàstric ràpid, l'absorció d'aigua i nutrients adequada i un flux vascular esplàncnic correcte abans de les competicions. No obstant, a llarg termini, la falta de carbohidrats complexos en les dietes dels atletes d'elit poden afectar negativament la composició i la funció de la microbiota intestinal ja que un consum més elevat de

Figura 1. Resum gràfic de les diferències de diversitat i composició de la microbiota entre homes jugadors i control i dones actives i sedentàries. Adaptació dels resultats obtesos dels estudis de Clarke *et al*, 2014¹⁹ i Bressa *et al*, 2017³³ respectivament³².

Diversitat de la microbiota intestinal (adaptació de Clarke *et al*, 2014)



Diversitat i composició de la microbiota intestinal (adaptació de Bressa *et al*, 2017)



polisacàrids complexos ajuda a mantenir la diversitat i la funció d'aquesta. En aquests casos, pot ser útil complementar la dieta amb probiòtics o prebiòtics, oligosacàrids que no són digeribles per l'hoste i que tenen un efecte beneficiós en la salut mitjançant l'estimulació selectiva o l'activitat sobre membres específics de la microbiota intestinal. D'aquesta manera l'expansió de microorganismes específics com *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* i metabòlits beneficiosos com AGCC quedaria estimulada per millorar la funció metabòlica, immunitària i de barrera i podria ser una alternativa dietètica d'elecció per als atletes¹⁶.

Calen més estudis per comprendre completament els mecanismes que determinen els canvis en la composició i les funcions de la microbiota causada per l'exercici i totes les funcions relacionades. Tampoc està clar que aquestes estratègies de complementa-

ció amb probiòtics siguin eficaces a llarg termini. Per tant, això en porta a pensar en la necessitat de desenvolupar complements capacitats per afectar diverses funcions del sistema simultàniament per evitar que la microbiota torni al seu estat inicial¹⁷.

Idea clau

Calen més investigacions, però l'evidència científica general sobre l'ús de probiòtics suggereix que són una solució positiva en nutrició esportiva per millorar la composició de la microbiota, l'absorció de certs nutrients, evitar la incidència d'alteracions gastrointestinals o respiratòries i que poden ajudar a recuperar el rendiment després de l'exercici físic intens⁶. Si s'avança en aquesta línia es podrien crear protocols d'actuació per assessorar els esportistes pel que fa al consum d'aquests tipus de complements amb la finalitat d'optimitzar-ne el rendiment.

BIBLIOGRAFIA

- Monda Vincenzo, Villano Ines, Messina Antonietta, et al., "Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017: 3831972 [Data de consulta: 03/06/2018]. Disponible en línia: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/3831972/>
- Clarke S. F., Murphy E.F., O'Sullivan O. et al., "Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity," *Gut*. 2014. 63(12): 1913–1920.
- Estaki M., Pither J., Baumeister P. et al., "Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions," *The FASEB Journal*. 2016; 30(1): 1027–1035.
- Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, González-Soltero R, Pérez M, Montalvo-Lominchar MG, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE*. 2017; 12(2): e0171352. [Data de consulta: 16/06/2018]. Disponible en línia: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>
- Mach, Núria; Fuster- Botella, Dolors. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *Journal of Sport and Health Science [revista a Internet]*. 2017; 6: 179-197 [Data de consulta: 31/03/2018]. Disponible en línia: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254616300163>
- Pane, Marco; Amoruso, Angela; Deidda, Francesca; Graziano, Teresa; Allesina, Serena; Mogna, Luca. Gut Microbiota, Probiotics, and Sport From Clinical Evidence to Agonistic Performance. *Clin Gastroenterol*. 2018; 00(00).
- Clark Allison, Mach Núria. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2016; 13:43. [Data de consulta: 17/06/2018]. Disponible en línia: <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-016-0155-6>
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PV, et al. -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012; 113:411–417.
- Jäger, R., Purpura, M., Farmer, S. et al. Probiotic *Bacillus coagulans* GBL-30, 6086 Improves Protein Absorption and Utilization. *Probiotics & Antimicrobial Proteins [revista a Internet]*. 2018; 10(4): 611-615 [Data de consulta: 01/04/2018]. Disponible en línia: <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9354-y>
- Torres Flores, Fátima; Mata Ordóñez, Fernando; Pavia Rubio, Elena; Sánchez Oliver, Antonio. Dieta vegetariana y rendimiento deportivo. *EmásF: revista digital de educación física*. 2017; (46): 27-38. [Data de consulta: 17/06/2018]. Disponible en línia: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5963359>
- Kong, Wei-Na; Gao, Guofen; Chang Hepcidin, Yan-Zhong. Hepcidin and sports anemia. *Cell & Bioscience*. 2014; 4:19 [Data de consulta: 16/06/2018]. Disponible en línia: <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-3701-4-19>
- Hoppe M, Önning G, Hulthén L. Freeze-dried *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption in young females—Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. *PLoS ONE*. 2017; 12(12): e0189141. [Data de consulta: 11/06/2018]. Disponible en línia: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189141>
- Troost FJ, Saris WH, Haenen GR, Bast A, Brummer RJ. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: effects of iron application. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 285: G354–359. pmid:12724133
- Yi-Ming Chen, Li Wei, Yen-Shuo Chiu, Yi-Ju Hsu, Tsung-Yu Tsai, Ming-Fu Wang 6, Chi-Chang Huang. *Lactobacillus plantarum* TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*. 2016; 8(4), 205. [Data de consulta: 11/06/2018]. Disponible en línia: <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/4/205/htm>
- Jäger, Ralf; Purpura, Martin; Stone, Jason D. ; Turner, Stephanie M. Anzalone, Anthony J.; Eimerbrink, Micah J.; Pane, Marco; Amoruso, Angela; Rowlands, David S.; Oliver, Jonathan M. Probiotic *Streptococcus thermophilus* FP4 and *Bifidobacterium breve* BR03 Supplementation Attenuates Performance and Range-of-Motion Decrements Following Muscle Damaging Exercise. *Nutrients*. 2016; 8(10): 642 [Data de consulta: 11/06/2018]. Disponible en línia: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084029/>
- Palou, A. (2006). «Algunos nuevos retos en nutrición básica y aplicada». *Rev. Med. Univ. Navarra* (50): 62-70.
- AIS. Probiotics. AIS Sports Supplements Framework an Initiative of AIS Sports Nutrition. 2015 August.

Publica el teu treball a

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi

NORMES DE PUBLICACIÓ

- El treball ha de ser inèdit. Només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment.
- Fer constar si 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.
- Després d'aparèixer l'article a la CF, l'autor no el pot publicar en altres circulars, revistes o obres de qualsevol tipus sense comptar amb l'autorització prèvia i per escrit del COFB.
- La propietat intel·lectual derivada del treball està subjecta al compliment de les disposicions legals vigents aplicables a la matèria.
- L'autor ha de garantir la veracitat de la informació proporcionada i que el treball no significa una vulneració del deure de confidencialitat ni de cap dret de tercers, especialment del dret de propietat industrial o intel·lectual, amb indemnitat total per al Col·legi.
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Via de presentació: correu electrònic a **circular@cofb.net**.
- El text ha de ser a doble espai, a una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra de mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer-hi 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 apareguin.
- Dades de contacte com telèfon, e-mail, amb el nom i localització de l'autor a qui passar les galerades per revisar.

Pàgines de text

- Numerades correlativament
- Taules, figures, imatges i fotografies. Les taules i les figures han d'anar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme.
- Per a una millor comprensió de l'article, la revista accepta imatges i fotografies.
- En cas d'utilització de taules, figures, imatges o fotografies alienes, l'autor ha de respectar els drets de propietat intel·lectual dels autors corresponents i exonerar de forma expressa el Col·legi de Farmacèutics de la

Província de Barcelona de qualsevol reclamació o responsabilitat que pugui derivar-se'n.

Bibliografia

- La bibliografia ha d'anar al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre de cita del treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdi- ques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), és a dir:
 - **Article estàndard.** Autor o autors. Títol de l'article. Nom de la revista abreujat. Any. Volum (número): pàgina inicial/ pàgina final, exemple: Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16): 606-12.
 - **Capítol de llibre.** Autor o autors: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final. 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 o autors. 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/tex-tos/vol26/n3/revis2a.html>
 - **Part d'una pàgina o web.** Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

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

- 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 o de proposar modificacions quan ho consideri oportú.

Títol de l'article _____

Nom i cognoms _____

Data _____

Signatura de l'autor de la publicació

en senyal de conformitat amb aquestes normes

CIRCULAR



CASOS CLÍNICS

Malaltia mineral-òssia associada a la malaltia renal crònica (CKD-MBD)

A. Pérez-Ricart, Servei de Farmàcia, Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Principat d'Andorra

M. Ronda, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

J. B. Montoro, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

N. Padullés, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge. Programa de Farmacoteràpia, Farmacogenètica i Tecnologia Farmacèutica, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

La malaltia mineral òssia associada a la malaltia renal crònica (CKD-MBD) inclou totes les alteracions bioquímiques, esquelètiques i les calcificacions extraesquelètiques conseqüència dels trastorns del metabolisme mineral de la malaltia renal crònica (MRC)¹.

La MRC es defineix com el procés de disminució irreversible, intensa i incessant del nombre de nefrones amb implicacions en la salut com la presència de filrats glomerulars calculats (eFG) menors de 60 mL/min/1,73 m², un mínim de tres mesos, o la presència de lesió renal funcional o estructural que potencialment pugui provocar un descens d'eFG².

Generalment, la MRC correspon als estadis tres a cinc de la classificació de les guies NKF/K-DOQI (*Na-*

La MRC es defineix com el procés de disminució irreversible, intensa i incessant del nombre de nefrones amb implicacions en la salut



tional Kidney Foundation- Kidney Disease Outcome Quality Initiative). Segons les guies KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), el pronòstic es pot definir per l'eFG i la albuminúria (taula1)^{1,3}.

El ronyó és l'òrgan encarregat de l'excreció de productes de rebuig. A més, desenvolupa funcions endocrines com la síntesi de 1,25-dihidrovi-tamina D3 o calcitriol i participa en l'equilibri àcid-base i en el balanç de diferents electròlits de l'organisme com el calci i el fosfat. Per això, una de les complicacions més freqüents de l'MRC és la CKD-MBD⁴.

Fisiologia de l'homeòstasi del calci i del fosfat

La regulació de l'homeòstasi del calci i del fosfat és un procés complex en el qual intervenen quatre òr-

Taula 1. Estadis de gravetat de la MRC.

Etapa	Descripció	eFG (mL/min)	Categories d'albuminúria			Actitud clínica
			Normal - moderadament incrementada (<30mcg/g o <3mg/mmol)	Moderadament incrementada (30-300mcg/g o 3-30mg/mmol)	Greument incrementada (>300mcg/g o >3mg/mmol)	
G1	Dany renal amb un eFG normal o elevat	≥ 90				Diagnòstic i tractament de la comorbiditat Retardar la progressió i la disminució del risc CV
G2	Dany renal amb descens lleu de l'eFG	60 – 89				Avaluar i alentir la progressió
G3a	Descens moderat de l'eFG	45 – 59				Avaluació del tractament i complicacions
G3b	Descens moderat-greu de l'eFG	30 – 44				
G4	Descens greu de l'eFG	15 – 29				Preparació per a la TSR
G5	Fallida renal	< 15 o diàlisi				TSR (si urèmia)

CV: cardiovascular, eFG: filtrat glomerular estimat, TRS: teràpia substitutiva renal

Marquem en verd el grup de baix risc (sempre que no tinguin altres marcadors de malaltia renal i per tant no MRC). En groc trobem els pacients amb un risc moderadament augmentat d'MRC. En taronja, pacients d'alt risc i en vermell els pacients en risc molt alt d'MRC.

gans, tres hormones, un pèptid i múltiples receptors (figura 1)⁶.

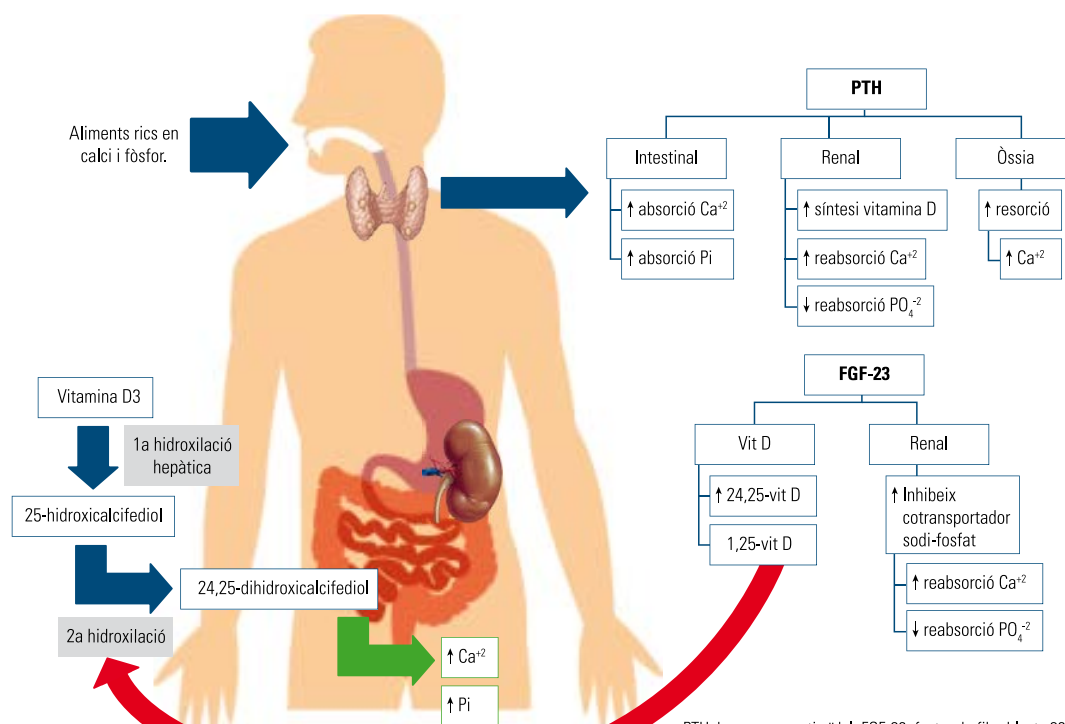
Calci. El calci és un ió present en diversos aliments que està estrictament regulat en un equilibri complex entre l'intestí, els ronyons i els ossos per mantenir els nivells de calci lliure en un interval fisiològic de 8,4 a 10 mg/dL (calci iònic 4,4 a 5,4 mg/dL)⁶. S'absorbeix a l'intestí de forma completa gràcies a l'acció de la vitamina D. Pràcticament tot el calci del cos està emmagatzemat als ossos (99%). En presència d'hipocalcèmia es produeix resorció de l'os per tenir calci lliure⁷. Només circula un 1% del calci, un 40% unit a proteïnes plasmàtiques, un 10% com a complexos iònics amb fòsfor i citrat i un 50% en forma de calci iònic. Aquest últim és el responsable de les funcions fisiològiques del calci com la senyalització intracel·lular i extracel·lular, la transmissió de l'impuls nerviós o la contracció muscular⁸. A més, els canvis

en el calci sèric poden afectar directament la fisiologia tubular renal⁷.

Aproximadament, un 10% del calci s'excreta per l'orina, però pot ser filtrat fins a un 50%. Tanmateix, un 98-99% és reabsorbit: el 60-70% a nivell dels túbul proximals majoritàriament per difusió passiva, el 20-25% es reabsorbeix en la branca ascendent de la nansa de Henle, un 50% mitjançant difusió passiva i un 50% per difusió activa regulada per la hormona paratiroidal (PTH) i la calcitonina. Per acabar, un 5-10% del calci és reabsorbit de forma activa en el tub contornejat distal gràcies a l'acció de la PTH i un 3-10% en el tub col·lector, per la vitamina D^{6,8,9}.

Fosfat. S'absorbeix a l'intestí com a fòsfor amb una eficiència elevada, gràcies a un cotransportador regulat per la vitamina D. En l'organisme, el fòsfor està emmagatzemat un 85% en els ossos, mentre que el 15% restant el trobem de forma quasi completa com

Figura 1. Acció de la PTH, la vitamina D i el FGF-23



PTH: hormona paratiroidal, FGF-23: factor de fibroblasts 23, CaSR en paratiroides, ↑: augmenta; ↓: disminueix. Esquema d'acció combinada de les hormones que regulen l'equilibri del calci/fosfat. A nivell intestinal, la PTH augmenta l'absorció de calci i fòsfor per acció indirecta gràcies a la vitamina D.

a anió fosfat en l'estadi intracel·lular ja que és un element essencial del metabolisme energètic, la transducció de senyals, la síntesi d'àcids nucleics i el manteniment de les membranes cel·lulars. Aquest fòsfor intracel·lular és fàcilment intercanviable amb el líquid intracel·lular on està en un interval d'entre 2,5 i 4,5 mg/dL⁹.

Majoritàriament, la reabsorció es produeix en el túbul proximal, un 75-80%, i en el distal, només un 10%, mitjançant cotransportadors de sodi-fosfat⁹. L'eliminació d'aquest electròlit la controla un mecanisme de revessament. Quan la concentració de fosfat en plasma és inferior a 1 mmol/L, el 100% és reabsorbit, en canvi en valors superiors a aquest valor crític, l'eliminació queda incrementada de forma proporcional a la fracció d'augment de la concentració plasmàtica de fosfat. Aquesta situació es produeix perquè la seva reabsorció depèn de cotransportadors saturables⁹.

Vitamina D. La vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol) és l'hormona encarregada de promoure l'absorció intestinal del Ca^{+2} de forma directament proporcional a la quantitat de calbindina expressada, de l'absorció intestinal de fosfat i la reducció de l'excreció renal de Ca^{+2} i fosfat mitjançant l'augment de la reabsorció tubular. A nivell ossi presenta un efecte dual les concentracions plasmàtiques del calci i estimula principalment la formació òssia, però també la resorció òssia sempre que es presenti a concentracions elevades⁹.

La vitamina D es forma a partir del 7-deshidrocolesterol present a la dermis i es transforma en colecalciferol per acció de la llum ultraviolada. A nivell hepàtic, té lloc una primera hidroxilació per la via 25-OH-hidroxilasa, CYP27A1-dependent⁹ i es forma la 25-vitamina D3 o calcifediol, que en regula la síntesi per mitjà d'un control de tipus *feed-back* negatiu. Finalment, experimenta una segona hidroxilació als túbuls proximals renals, via 25-hidroxivitamina-D-24-hidroxilasa, que el transforma en vitamina D3 activa o calcitriol. Aquesta segona hidroxilació és regulada per la hormona paratiroidal (PTH), el factor de fibroblasts 23 (FGF-23) i,

de manera indirecta per la concentració de calci plasmàtic. De fet, concentracions de calci de 9-10 mg/100 mL inhibeixen la PTH i, per tant, la vitamina D és incapaç d'activar-se i així evitar la hipercalcèmia⁹.

Hormona paratiroidal o parathormona. La PTH és una hormona que sintetitzen i que secreten les cèl·lules principals de la glàndula paratiroide. Se sintetitza en forma de preproPTH inactiva i queda emmagatzemada a la cèl·lula. El regulador principal de l'alliberament d'aquesta hormona inactiva és la concentració de calci plasmàtic en una relació sigmoïdal. En una situació d'hipocalcèmia, la PTH és alliberada en qüestió de segons. Si aquesta hipocalcèmia es manté, comença la síntesi de PTH i amb estimulacions més prologades, la hipertròfia de la glàndula paratiroidal és estimulada per aconseguir nivells adequats de calci. Com a conseqüència, pot portar a una pèrdua dels receptors de la vitamina D i l'FGF-23, que exerceixen un control negatiu sobre la síntesi de PTH.

La PTH és hipercalcemiant i hipofosfatemiant, exerceix les funcions per mecanismes directes que impliquen la resorció òssia i l'augment de la reabsorció tubular renal de calci amb disminució de la reabsorció de fosfat i per mecanismes indirectes com l'estimulació de la formació de calcitriol, que augmenta l'absorció intestinal de calci i fosfat. A causa de les importants funcions que té en l'equilibri iònic, és vital mantenir les concentracions plasmàtiques de PTH entre 10-65 pg/mL⁹.

Pel que fa a l'os, la PTH presenta efectes pleotròpics ja que increments intermitents poden estimular la formació òssia, mentre que l'exposició crònica a l'hormona en provoca la resorció. Aquestes funcions són possibles gràcies a la unió a un receptor de la PTH¹⁰.

Factor de creixement de fibroblast 23. L'FGF-23 és un pèptid sintetitzat principalment per les cèl·lules òssies que és considerat el principal regulador del metabolisme del fòsfor¹¹. A nivell renal, presenta una acció fosfatúrica ja que inhibeix la reabsorció del fosfat del túbul proximal per supressió del cotransportador de sodi-fosfat¹². També disminueix l'absorció de fosfat, regula l'activació de la vitamina D i en disminueix

la síntesi¹³. En alguns teixits, l'FGF-23 requereix la presència d'un coreceptor, l' α -Klotho, per exercir les accions respectives; la presència d'aquest coreceptor augmenta l'afinitat i la robustesa de la unió de l'FGF-23 i el receptor corresponent, mentre que l'absència provoca la pèrdua de l'efecte biològic d'FGF-23¹⁴.

Calcitonina. Es tracta d'un polipeptid produït per les cèl·lules C parafol·liculars del tiroides amb accions hipocalcemiants, per inhibició de la resorció òssia i la inhibició de la reabsorció renal de calci. Queda regulada mitjançant un *feed-back* negatiu per les concentracions plasmàtiques de calci si bé en situacions d'hipocalcèmia en disminueix la secreció, aquesta no s'arriba a suprimir del tot⁹.

Fisiopatologia del CKD-MBD

Amb el deteriorament de la funció renal, la prevalença d'anormalitats en el metabolisme ossi augmenta progressivament i observem hiperparatiroidisme secundari a MRC (HPTS) en un 20%-60% dels pacients en estadi 3 d'MRC i en un 90% en pacients en estadi 5¹⁵.

A mesura que l'eFG disminueix, es produeix una acumulació del fosfat plasmàtic per disminució de l'eliminació renal. Primer aquest augment de fosfat és compensat per increments de l'FGF-23. Aquestes alteracions provoquen una disminució de la síntesi de la vitamina D que alhora produeix un estat transitori d'hipocalcèmia i un increment de la formació de complexos calci-fosfat. Finalment, aquesta situació d'hipocalcèmia estimula l'alliberament i la síntesi de la PTH, especialment quan eFG < 60 mL/min/1,73m². L'alliberament de la PTH té com a objectiu restaurar la calcèmia mitjançant l'estimulació de la resorció òssia, l'increment de l'absorció per inducció de la síntesi de vitamina D i l'augment de la reabsorció renal de calci. La PTH també presenta una acció fosfàtica a nivell renal que permet, conjuntament amb l'FGF-23,

mantenir els valors de fosfat dintre de la normalitat mitjançant la disminució de la reabsorció renal de fosfat que pot arribar a ser de fins al 15%. Tanmateix, tant la resorció òssia com l'increment de la síntesi de vitamina D, propicien un ascens en les concentracions

de fosfat que estimulen simultàniament la síntesi d'FGF-23 i PTH i estableixen un cercle viciós¹⁶.

L'empitjorament progressiu de l'MRC trenca aquest fràgil equilibri. D'una banda, té lloc la disminució d' α -Klotho i desapareix l'efecte inhibitori d'FGF-23 sobre la PTH; d'una altra, la PTH perd l'efecte fosfàtic, però manté l'efecte resorciu. A més, el microambient ossi queda alterat i això comporta una resistència a l'acció de la PTH i, per tant, a més necessitats d'aquesta hormona per mantenir el funcionament correcte del remodelat ossi.



Finalment, la hiperestimulació crònica de la glàndula paratiroidal genera una hiperplàsia i una pèrdua dels receptors que regulen negativament la síntesi i alliberament de la PTH.

L'esquelet i el sistema cardiovascular són els teixits més afectats per aquesta sobreexpressió crònica de PTH. Del punt de vista ossi, l'alteració més típica de l'HPTS és un remodelatge alt amb osteïtis fibrosa, si bé la MRC també pot produir altres alteracions esquelètiques englobades en el terme d'osteodistròfia renal. Des del punt de vista cardiovascular, ja sigui pel dipòsit passiu de microcristalls de calci o de fosfat, com per la transformació activa, es produeix una calcificació de l'arbre vascular, valvular i dels teixits tous que dona peu a un increment de la morbiditat i la mortalitat cardiovascular. Una alteració de gran importància clínica és la calcifilaxi o arteriopatia urèmica calcificant que es caracteritza per la ulceració necròtica de la pell a conseqüència de la calcificació i la fibrosi de la capa íntima arteriolar i posterior isquèmia cutània per trombosi en pacients amb teràpia substitutiva renal o

Hi ha discordances entre les diferents guies de pràctica clínica sobre el moment de començar el tractament, els objectius terapèutics, especialment en els valors de parathormona, i les estratègies terapèutiques a seguir.

eFG baix i amb concentracions sèriques de calci i fosfat elevades^{17,18}. Si bé és més freqüent en l'HPTS, també té lloc en l'hipoparatiroidisme, la hipoalbuminèmia, l'obesitat o amb dosis elevades de metabòlits actius de la vitamina D o derivats d'alguns fàrmacs com la warfarina¹⁰. Les localitzacions més comunes són en les articulacions (calcinosi tumoral), a nivell vascular, en vàlvules cardíques i visceral; el pronòstic és nefast amb mortalitats del 60-80%¹⁹.

Tractament

L'objectiu del tractament de l'HPT és fer disminuir els nivells de PTH i mantenir en el rang fisiològic el calci i el fosfat¹⁵. Tanmateix, l'evidència per recomanar uns nivells òptims de calci, fosfat, PTH i fosfatasa alcalina en pacients amb MRC és baixa i també les estratègies per abordar aquestes alteracions²⁰. Hi ha discordances entre les diferents guies de pràctica clínica sobre el moment de començar el tractament, els objectius terapèutics, especialment en els valors de PTH (taula 3)^{21,22}, i les estratègies terapèutiques a seguir (taula 4)^{1,20}.

Les guies NKF-KDOQI i la de la SEN (*Sociedad Española de Nefrología*) recomanen avaluar possibles alteracions en l'estadi mineral i ossi quan eFG < 60 mL/

min² mentre que les KDIGO posposen l'avaluació a eFG < 45 mL/min/1,73m²²³, quan les alteracions a nivell mineral-ossi són patents (15). Cal tenir en compte que a partir del grau 3a (eFG < 60 mL/min/1,73m²), la prevalença d'alteracions en el metabolisme ossi augmenta progressivament i mostra una correlació inversa entre el grau d'eFG i el nivell de PTH. El calci sèric,

Taula 3a. Recomanacions de les principals guies de pràctica clínica. Objectius terapèutics recomanats.

Paràmetre	MRC	SEN (29)	KDIGO (30)	KDOQI (22)
Calcidiol	Tots	> 30 ng/mL		
Calci	Tots	8,4 – 9,5 mg/dL (tolerància fins 10mg/dL)	8,4 - 9,5 mg/dL	
	Tots	2,5 – 4,5 mg/dL	2,5 - 4,5 mg/dL	
Fòsfor	Grau 5D	Tolerància fins a 5 mg/dL		
	Grau 3	30 - 70 µg/mL	150 - 300 µg/mL	35 – 70 µg/mL
PTH	Grau 4	70 - 110 µg/mL		70 – 110 µg/mL
	Grau 5	70 - 110 µg/mL		150 – 300 µg/mL
	Grau 5D	150-300 µg/mL, evitar <100 o >500 µg/mL		150 – 300 µg/mL

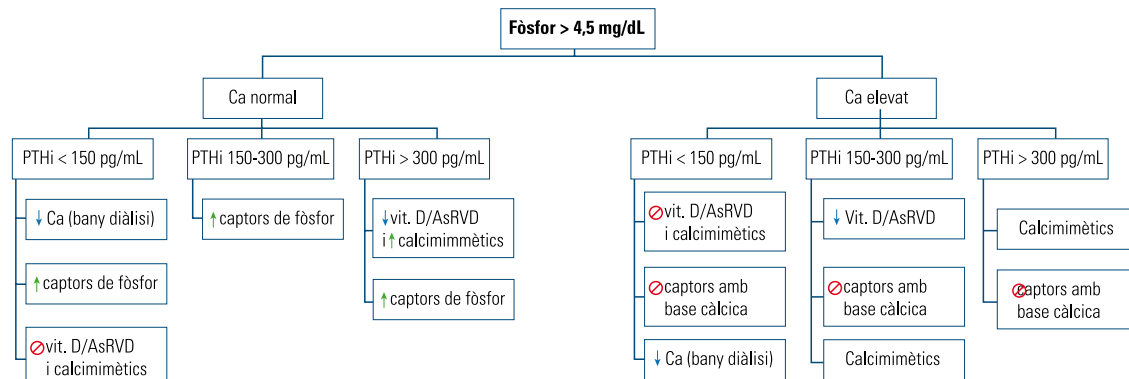
MRC: malaltia renal crònica, SEN: Societat Espanyola de Nefrologia, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, NKF-KDOQI: National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcome Quality Initiative, PTH: hormona paratiroidal

Taula 3b. Recomanacions de les principals guies de pràctica clínica. Freqüència de determinacions del calci, fòsfor, PTH, fosfatasa alcalina i vitamina D.

Estadi MRC	Proporció Ca -P		PTH		FAL		25-hidroxi-vitamina D	
	NT	T	NT	T	NT	T	NT	T
G1 / G1T	-	C/6-12 m	-	Segons progressió MRC	-	C/ 12 m o segons↑ PTH	-	Segons els nivells basals i les intervencions fetes
G2 / G2T	-	C/ 6-12 m	-	Segons progressió MRC	-	C/ 12 m o segons↑ PTH	-	Segons els nivells basals i les intervencions fetes
G3a i G3aT		C/ 6-12 m		C/ 12 m	-	C/ 12 m o segons↑ PTH	C/ 12 m	Segons els nivells basals i les intervencions fetes
G3b i G3bT		C/ 6-12 m		C/ 12 m	-	C/ 12 m o segons↑ PTH	C/ 12 m	Segons els nivells basals i les intervencions fetes
G4 i G4T		C/ 3-6 m		C/ 6-12 m	C/ 6-12 m	C/12 m o segons↑ PTH	C/ 12 m	Segons nivells basals i intervencions fetes
G5 i G5T		C/ 1-3 m		C/ 3-6 m	C/ 3-6 m	C/ 12 m o segons↑ PTH	C/ 12 m	Segons els nivells basals i les intervencions fetes
G5D		C/ 1-3 m		C/ 3-6 m	C/ 3-6 m	C/ 12 m o segons↑ PTH	C/ 12 m	
Post-TR immediat		Setmanal fins a estabilitat						

Els estadis acompanyats d'una "T" fan referència a estadis de la malaltia renal crònica en pacients trasplantats. ↑: elevació; Ca: Calci; C: cada; FAL: fosfatasa alcalina; T: recomanacions en pacients trasplantats; m: mesos; NT: recomanacions en pacients no trasplantats; PTH: hormona paratiroidal, MRC: malaltia renal crònica. -: no hi ha cap recomanació. (23,24,28,30).

Figura 2. Algoritme del tractament dels desequilibris minerals en MRC



↓: disminuir, ↑: augmentar, ⊘: evitar; Ca: calci, PTH: hormona paratiroidal, AsRVD: activadors selectius del receptor de la vitamina D

Imatge modificada de Torregrosa et al (2011). Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (SEN-MBD). Nefrologia, 31(1): 3–32¹⁰.

però, no té una relació tan directa amb l'eFG i trobem hipocalcèmies a partir d'eFG < 30 mL/min/1,73m². El fòsfor, més variable, té alteracions si l'eFG < 50 mL/min/1,73m². Per acabar, no hi ha una correlació clara entre els valors de vitamina D i l'eFG².

La primera mesura per controlar la CKD-MBD és restringir el consum de proteïnes per evitar l'aportació excessiva de fòsfor, la hiperfiltració i l'augment de l'aportació de calci. S'ha demostrat que canvis dietètics precoços milloren la progressió i les complicacions de la malaltia¹⁰.

Quan els canvis dietètics no aconsegueixen modificar el curs de la malaltia, està indicat començar el tractament farmacològic (taula 4)¹. Les guies recomanen l'ús de quelants del fòsfor amb els àpats, en combinació amb una dieta deficient en proteïnes²³. Si els valors de calci sèric ho permeten, els quelants de base càlcica es consideren de primera elecció²⁴.

La vitamina D i els anàlegs s'utilitzen tant per controlar els nivells de PTH com per obtenir la reposició dels nivells d'aquesta vitamina. L'administració pot produir hipocalcèmia i hiperfosfatèmia, tot i així els anàlegs de la vitamina D presenten una xifra d'efectes adversos menor¹⁶ ja que activen selectivament alguns dels receptors de la vitamina D (AsRVD). Una altra opció terapèutica són els calcimimètics, fàrmacs que mimetitzen l'acció del calci extracel·lular sobre el CaSR, disminuint la síntesi i alliberament de PTH, i, en

conseqüència, la hiperplàsia glandular paratiroidal. La principal reacció adversa és la hipocalcèmia²⁵.

Finalment, en pacients en estadis 3-5D que presenten valors de PTHi > 600-800 pg/mL, amb increments en la fosfatasa alcalina plasmàtica total o òssia amb hipercalcèmia o hiperfosfatèmia, tot i tractament mèdic^{1,17} cal valorar l'extirpació quirúrgica parcial o total del teixit paratiroidal^{1,23}. En general, és ben tolerada encara que pot presentar complicacions com paratiromatosi, hipocalcèmia per avidesa òssia i malaltia òssia adinàmica per hipoparatiroidisme crònic²⁶.

En línies generals, en pacients en diàlisi, la proposta de la SEN i les KDIGO és normalitzar primer la hiperfosfatèmia i més tard els nivells de vitamina D i PTH (figura 2). En pacients prediàlisi, les guies KDIGO recomanen fer el monitoratge de la PTH i i en cas d'observar augments, avaluar els factors modificables i reservar la vitamina D, els anàlegs i els quelats del fòsfor per a pacients amb MRC grau 4-5 i HPTS greu i progressiu¹. Actualment, el cinacalcet té un ús controvertit en aquesta població per un estudi fase III que objectivà una hipocalcèmia i una hiperfosfatèmia marcadament en pacients amb MRC 3-4²⁷.

Seguint les recomanacions de les KDIGO, en pacients trasplantats, les estratègies per corregir les alteracions del metabolisme mineral-òssi han de ser les mateixes que en la població general, independentment de l'estat d'MRC²⁸.

Taula 4. Fàrmacs comercialitzats a Espanya per tractar CKD-MBD

Principi actiu	Marca comercial	Presentació	Indicació	Posologia
Vitamina D i anàlegs				
Calcifediol - vitamina D2 nutricional	Hidroferol®	Ampolles de 0'266mg/1'5mL i de 0'2mg/mL. Càpsules de 0'266mg.	Dèficit de vitamina D, osteomalàcia, hipocalcèmia associada a hiperparatiroidisme, osteodistrofia renal, hipofosfatèmia familiar	Dosi de xoc: 18.000 UI / 48 hores durant 1 -3 dies. Dosi de manteniment: 0'266 mg setmanal/mensual, segons nivells Vit D
Paricalcitol - anàleg de la vitamina D2, activador selectiu del receptor de la vitamina D en la tiroides (AsRVD)	Zemlar®	Càpsules 1 mcg. Ampolles de 5mcg/mL i 2mcg/mL.	Prevenió i tractament del hiperparatiroidisme secundari d'origen renal	MRC grau 3-4: - PTHi < 500mcg: 1 mcg/dia o 2 mcg 3 vegades a la setmana. - PTHi > 500mcg: 2 mcg/dia o 4 mcg 3 vegades a la setmana. MRC grau 5: -Dosi inicial: 7 mcg, 3 vegades a la setmana. -Dosi màxima: 32 mcg/dia.
Colecalci ferol – vita-mina D3 nutricional	Deltius®, Vitamina D3 Kern-Pharma®	Deltius – Solució oral 10000 UI/mL. Kern Pharma – Solució oral 2000 UI/mL.	Prevenió i tractament del dèficit de vitamina D, osteomalàcia o raquitisme, malabsorció intestinal i osteoporosi	Deltius® – Dosi de xoc: 10 gotes al dia, 6 setmanes. Dosi de manteniment: 3-4 gotes cada dia. Kern Pharma® – dosi segons requeriments, amb un màxim de 18 gotes.
Alfacalcidol -Anàleg vitamina D3, activadors no selectius del receptor de la vitamina D en la tiroides (ARVD)	Etalpha®	Gotes orals 2mcg/mL. Càpsules 0'25mg i 0'5mcg. Ampolles de 1mcg/mL i 2mcg/mL.	Hipocalcèmia, prevenió i tractament de l'osteodistrofia renal i de l'hiperparatiroidisme secundari d'origen renal en MRC estats del 3 al 5	MRC grau 3-4: - Dosis inicial: 0,25 mg/dia - Dosi habitual: 0,5 mg/dia - Dosi màxima: 12mg /setmana MRC en diàlisi: - Dosis inicial: 0,5 mg /dia - Dosi habitual: 1 mg/dia - Dosi màxima: 12 mg/setmana
Calcitriol - Anàleg vitamina D3, activadors no selectius del receptor de la vitamina D en la tiroides (ARVD)	Rocaltrol®	Càpsules 0'25mg i 0'5mg	Osteodistrofia, hipoparatiroidisme, deficiència de vitamina D, osteomalàcia, hiperparatiroidisme, hipocalcèmia	Dosi inicial per osteodistrofia i hiperparatiroidisme: 0,25 mg/dia. Cal monitorar nivells de calci / dues setmanes
Suplements del calci / Quelants del fòsfor càlcics				
Calci lactogluconat	Calci-Sandoz®	875mg calci carbonat + 1.132 calci lactogluconat	Dèficit de calci, osteoporosi i osteomalàcia	875 – 1750 mg/dia
Calci pidolat	Osvical D®	4.500 mg pidolat càlcic + 300 UI vit D3	Dèficit de calci, osteoporosi o hipertiroïdisme	9 – 18 g/dia
Calci carbonat (sempre en combinació amb vitamina D, excepte mastical i carbocal)*	Calodis®	2500 mg de CaCO3 (1000 mg calci) + 880 UI de vit D3.	- Correcció de deficiència de vitamina D i de calci en ancians. - Suplement de vitamina D i calci com a tractament osteoporòtic coadjuvant.	2,5 g c/dia.
	Demilos®	1500 mg de CaCO3 (600 mg calci) + 1.000 UI de vit D3		1,5 g/dia
	Ideos®	2500 mg de CaCO3 (1000 mg calci) + 880 UI de vit D3.		2,5 g/dia
	Mastical®	500 mg CaCO3		500 – 1500 mg/dia
Calci acetat	Carbocal®	1500 mg de CaCO3	Reposició de calci, coadjuvant en processos osteoporòtics i en tractament de la hiperfosfatèmia	1,5 – 3 g/dia
	Osvaren®	435mg de magnesi carbonat + 235mg de calci acetat.	Tractament de la hiperfosfatèmia en pacients en MRC sotmesos a diàlisi	1,305 – 4,35 g/dia
	Royen®	Calci acetat en 2,5g sobres i 500mg en càpsules.	Tractament de la hiperfosfatèmia en pacients en MRC avançada	2 - 2,67 mg/8h.
Quelants del fòsfor				
Sevelamer hidroclorur /carbonat	Renagel®	Comprimits 800mg.	Tractament de la hiperfosfatèmia per MRC sotmesos a diàlisi	Nivell de fosfat: - 5,5 - 7,5 mg/dL: 800 mg/8h - >7,5mg/dL: 1.600 mg/8h
	Renvela®	Sobres de 2'4g, comprimits de 800mg.	Tractament de la hiperfosfatèmia per MRC	
Lantà carbonat	Fosrenol®	Sobres i comprimits de 500, 750 i 1000 mg.	Tractament de la hiperfosfatèmia per MRC	Nivell de fosfat sèric: - 5,6 - 7,4 mg/dL: 750 mg/dia - 7,4-9 mg/dL: 1.500 mg/dia - > 9mg/dL: 2.250 mg/dia
Magnesi carbonat	Osvaren®	435mg de magnesi carbonat + 235mg de calci acetat	Tractament de la hiperfosfatèmia per MRC sotmesos a diàlisi	1,305 – 4,35 g/dia
Sucrofèrric oxihidroxid	Velphoro®	500mg ferro (III) oxihidroxid sucrofèrric	Tractament de la hiperfosfatèmia per MRC sotmesos a diàlisi	500 mg– 3.000mg/dia
Calcimimètics				
Cinacalcet	Mimpara®	30, 60 i 90 mg comprimits	- Hipercalcèmia - Càncer de tiroïdes - Hiperparatiroidisme primari - Hiperparatiroidisme secundari a MRC en pacients en diàlisi	-Dosi inicial: 30 mg/dia Ajustar dosis cada 2-4 setmanes, fins a obtenir una concentració de PTHi 15,9-31,8 pmol/L. -Dosi màxima: 90 mg/6h
Etacalcetida	Parsabiv®	Vials de 2'5, 5 i 10mg	Hiperparatiroidisme secundari a MRC en pacients en diàlisi	-Dosi inicial: 5mg 3 vegades a la setmana. Augmentar de 2,5 a 5mg cada 4 setmanes. -Dosi màxima: 15mg, 3 vegades a la setmana

(23,31–33)

MRC: malaltia renal crònica, PTH: hormona paratiroidal, Vit D: vitamina D

BIBLIOGRAFIA

1. KDIGO. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1–59.
2. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):A1.
3. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76:121–30.
4. Harrison T, Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, et al. *Principios de Medicina Interna.* 2008. 2500 p.
5. Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Disord [Internet].* 2017 Mar 4;18(1):79–95.
6. Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens [Internet].* 2013 Jul;22(4):371–6.
7. Toka HR. New functional aspects of the extracellular calcium-sensing receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(4):352–60.
8. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257–72.
9. Hall JE, Guyton AC. *Tratado de fisiología médica.* 12th ed. Elsevier, editor. 2011. 1092 p.
10. N SE, Torregrosa J, Bover J, Andía JC, Lorenzo V, Francisco ALM De, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal. *Rev Nef.* 2011;31(Supl. 1):3–32.
11. Negri AL. Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23): Una nueva hormona con actividad fosfatúrica. *Nefrología.* 2003;23(6):478–81.
12. Fukumoto S. FGF23: Phosphate metabolism and beyond. *IBMS Bonekey.* 2010;7(8):268–78.
13. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):641–9.
14. Hum JM, O'Bryan L, Smith RC, White KE. Novel functions of circulating Klotho. *Bone.* 2017;100(317):36–40.
15. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34(3):302–16.
16. Zand L, Kumar R. The Use of Vitamin D Metabolites and Analogues in the Treatment of Chronic Kidney Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):983–1007.
17. Cucchiari D, Torregrosa J-V. Calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal crónica: una enfermedad todavía desconcertante y potencialmente mortal. *Nefrología.* 2018 Nov;38(6):579–86.
18. Bellorin-font E, Ambrosoni P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-rot-ter R, Cueto-manzano A, et al. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Nefrología.* 2013;33(Suppl. 1):1–28.
19. Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol [Internet].* 2010 Apr 7;25(4):769–78.
20. Kasiske B WDK 2012 CPG for the E and M of CKDKIS [Internet]. 2013;3(1):136–50. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):4.
21. Bellorin Font E, Ambrosoni P, Carlini R, Carvalho A, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, et al. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Nefrología.* 2013;33(1):1–28.
22. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):1–201.
23. Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, et al. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (tmo-erc) en adultos. *Nefrología.* 2013;33(SUPPL1):1–28.
24. Bover J, Ure P, Luis J, Jesús M, Ruiz-garcía C, Chang P, et al. Calcificaciones cardiovasculares en la enfermedad renal crónica: Potenciales implicaciones terapéuticas. 2016;6(6):597–608.
25. KDIGO. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2017.
26. Farndon J. Postoperative complications of parathyroidectomy. In: *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented [Internet].* 2001.
27. Rodríguez M, Rodríguez-Ortiz ME. Advances in pharmacotherapy for secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(11):1703–16.
28. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010;77(4):299–311.
29. Torregrosa J-V, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco a LM, Martínez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrología.* 2011;31(1):3–32.
30. Del Pozo-Fernández C, López-Menchero-Martínez R, Álvarez-Avellán L, Dolores Albero-Molina M, Sánchez-Rodríguez L. Cumplimiento de objetivos en función de diferentes guías (KDIGO/S.E.N.) y análisis de la variabilidad individual del metabolismo mineral en pacientes en hemodiálisis a medio plazo. *Nefrología.* 2013;33(5):675–84.
31. Disponible a: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica del medicamento. Consultat el: septiembre 2018.
32. Disponible a: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BotPlus. Consultat el: noviembre 2018.
33. Herrero JA, López-Gómez JM, Maduell F, Martín-De Francisco AL, Martín-Malo A, Martínez-Castelao A, et al. Activación de los receptores de vitamina D en la optimización del hiperparatiroidismo secundario en diálisis. *Nefrología.* 2013;33(4):571–84.

CASOS CLÍNICS

Aturada cardiorespiratòria idiopàtica

P. Piera, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron

C. J. Parramón, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron

INTRODUCCIÓ

L'acumulació de diagnòstics patològics d'un mateix pacient l'exposa a un arsenal terapèutic considerable. Davant d'aquest escenari i tenint en compte que tots els fàrmacs són potencialment capaços de desencadenar algun tipus de reacció adversa, resulta gairebé impossible que no acabi apareixent algun esdeveniment perjudicial relacionat amb la presa dels diferents medicaments. Aquest fet obliga al professional sanitari a estar alerta davant de possibles situacions adverses per als pacients amb l'objectiu de detectar de forma precoç els possibles casos de toxicitat, i no menys important, resoldre'ls de manera adequada.

Abordem aquí el cas d'una pacient que es va presentar a urgències per un quadre d'insuficiència cardíaca (IC) de debut que l'analítica d'ingrés va objectivar com a una hiponatrèmia no simptomàtica causada possiblement per fàrmacs. En l'estada hospitalària, el quadre d'hiponatrèmia es va agreujar i va provocar, presumptament, alteracions de la repolarització cardíaca i una parada cardiorespiratòria posterior de la qual el pacient es va recuperar sense incidències.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Motiu de la consulta

Dona de 71 anys que consulta urgències per un cas de dispnea i increment del perímetre de les extremitats inferiors, de tres dies d'evolució.

Antecedents

Patològics

- Hipertensió arterial en tractament amb enalapril i amlodipina
- Dislipèmia en tractament amb simvastatina
- Osteopènia en tractament amb calci
- Esclerosi múltiple (EM) progressiva diagnosticada el 1981, sense tractament específic, amb fluoxetina i solifenacina per controlar els problemes relacionats

amb la malaltia.

- Neuràlgia del trigemin en tractament amb eslicarbazepina, pregabalina i amitriptilina amb un control de dolor regular.

Malaltia actual/evolució

La pacient refereix quadre d'ortopnea seguit d'un increment del perímetre de les extremitats inferiors de tres dies d'evolució.

S'enfoca com una IC de debut en forma d'edema agut de pulmó secundari a cardiopatia hipertensiva i comença tractament diürètic. En l'analítica d'ingrés destaca una hiponatrèmia hipoosmolar raó per la qual comença reposició hidroelectrolítica i es retira el tractament diürètic (furosemida) i fàrmac antiepilèptic (eslicarbazepina) per causa de la relació entre l'inici d'aquest i l'aparició de la hiponatrèmia.

El cinquè dia d'ingrés, s'objectiva bradicàrdia amb ritme de fuga nodal amb 30-40 batecs per minut (bpm) i sense alteracions en la repolarització. S'orienta com a possible malaltia del sinus o possible efecte farmacològic i es manté una actitud expectant. Passat un dia, la pacient presenta parada cardiorespiratòria amb ritme asistòlic i se li practiquen maniobres de reanimació cardiopulmonar de cinc minuts amb recuperació posterior. Els dies després, davant de la disfunció sinoauricular se li implanta un dispositiu marcapassos, sense complicacions. Finalment, l'equip decideix emetre l'alta hospitalària i traslladar-la a un centre sociosanitari per passar el període de convalescència.

PROBLEMA MÈDIC 1

Edema agut de pulmó

Dades subjectives

- Dispnea en repòs
- Increment del perímetre de les extremitats inferiors

Dades objectives

- Pressió arterial (PA): 136/66 mmHg

- Freqüència cardíaca (FC): 85 bpm
- Saturació O₂: 96%
- Edemes fins al genoll amb fòvea

Anàlisi

La Societat Europea de Cardiologia defineix l'IC com una síndrome clínica caracteritzada per símptomes típics (falta d'aire, retenció hídrica i fatiga) que poden anar acompanyats de signes causats per una alteració estructural (pressió venosa jugular elevada, crepitacions, edema perifèric...) o una anomalia cardíaca funcional de la qual en resulta una disminució de la despesa cardíaca o pressions intracardíaques elevades en repòs o en estrès.

Els símptomes que refereix la pacient orienten cap a un diagnòstic d' IC. Proves complementàries (electrocardiograma (ECG), radiografia de tòrax i analítiques) permeten descartar altres possibles patologies.

Pla

- El diagnòstic és IC de debut en forma d'edema agut de pulmó, secundari a cardiopatia hipertensiva. Comença el tractament diürètic amb furosemida intravenosa 40mg/12h.

PROBLEMA MÈDIC 2

Hiponatremia hipoosmolar

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC

Possible reacció adversa induïda per fàrmacs

Dades subjectives

- Hiponatremia asimptomàtica

Dades objectives

- Concentració plasmàtica de sodi: 122.2 mmol/L (valor normal (VN): 135-145 mmol/L)
- Concentració urinària de sodi: 24 mmol/L

Anàlisi

La hiponatremia és el trastorn electrolític més freqüent. Se n'ha calculat una prevalença pròxima al 23% en pacients institucionalitzats, amb síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiurètica (SIADH) com a causa més freqüent.

El contingut plasmàtic d'aigua que regula la ingesta i les pèrdues d'aquesta són el determinant principal de la concentració plasmàtica de sodi. L'hormona antidiurètica (ADH), secretada en resposta a la hipovo-

lèmia o la hiperosmolaritat, és el factor més important pel que fa al control de les perdudes urinàries d'aigua. La acció consisteix a incrementar la reabsorció d'aigua en els ronyons i concentrar-hi l'orina.

Quan la regulació de la secreció d'ADH està alterada es pot expressar en forma d'hiponatremia hipoosmolar normo-hipervolèmica. Aquest tipus d'alteració es coneix com SIADH. Generalment, és secundari a medicaments i és la causa més freqüent en pacients hospitalitzats.

El diagnòstic de SIADH és un diagnòstic d'exclusió quan no hi ha manera d'identificar cap altra causa d'hiponatremia. S'ha de sospitar en pacients amb sodi plasmàtic baix (<135mmol/L), osmolaritat plasmàtica baixa (<280mOsm/kg²) i excreció urinària de sodi elevada (>20mmol/L).

D'acord amb els criteris diagnòstics d'SIADH, a la pacient ingressada se li va atribuir una possible reacció adversa medicamentosa a algun dels fàr-

Taula 1. Algorisme Naranjo CA et al. modificat per calcular la probabilitat que eslicarbamazepina causi l'esdeveniment clínic advers.

		Si	No	No ho sabem	Puntuació
1	Hi ha estudis previs d'aquesta reacció?	+1	0	0	+1
2	L'efecte advers va aparèixer després d'administrar el medicament?	+2	-1	0	+2
3	El pacient millora quan se suspèn el fàrmac o se li administra un antagonista específic?	+1	0	0	+1
4	La reacció reapareix quan se li torna a administrar el fàrmac?	+2	-1	0	0
5	Hi ha causes alternatives diferents del medicament que podrien haver causat la reacció?	-1	+2	0	-1
6	La reacció reapareix en administrar placebo?	-1	-1	0	0
7	El medicament es detecta en la sang (o en altres fluids) en concentracions conegudes com a tòxiques?	+1	0	0	0
8	La reacció va ser més greu quan la dosi va augmentar o menys greu quan va disminuir?	+1	0	0	0
9	El pacient va tenir una reacció similar amb el mateix medicament o amb un de similar, en una exposició anterior?	+1	0	0	0
10	L'efecte advers va ser confirmat per alguna evidència objectiva?	+1	0	0	+1

RAM definitiva: puntuació >9

RAM probable: puntuació 5-8

RAM possible: puntuació 1-4

RAM dubtosa: puntuació 0

4

macs prescrits. La fitxa tècnica (FT) descriu aquest efecte advers com a possible en el cas d'eslicabarmazepina i fluoxetina.

Tebb Z et al. donen com a efecte advers freqüent d'eslicarbazepina, la hiponatrèmia que pot ser deguda a l'acció directa d'aquesta sobre el túbul col·lector o a l'increment de la sensibilitat a les accions de l'ADH.

D'altra banda, Fabian TJ et al. descriuen 15 pacients que van desenvolupar un SIADH induït per fluoxetina i postulen que va poder ser causat per l'increment de l'alliberament d'ADH o una potenciació de l'efecte, a causa del paper positiu de la serotonina en la síntesi i alliberament d'ADH.

Naranjo CA et al. defineixen un algorisme per calcular la probabilitat que un fàrmac causi un esdeveniment clínic advers basats en un test de 10 preguntes en el qual cada resposta genera una puntuació directament relacionada amb la probabilitat que la reacció adversa es produeixi. L'aplicació d'aquest algorisme va dictaminar que es tractava d'una reacció adversa possiblement induïda per l'eslicarbazepina (taula 1) amb una puntuació de 4, però no per la fluoxetina, amb una puntuació de 0.

Pla

- Amb aquestes dades, la recomanació va ser retirar eslicarbazepina (atesa la més gran associació entre aquest fàrmac i l'efecte advers) amb franca millora de la hiponatrèmia de la pacient. A causa de la baixa causalitat de la fluoxetina com a causant de l'efecte advers, la decisió va ser mantenir el tractament d'aquest medicament.
- A més, vam informar de la reacció adversa l'Institut Català de Farmacologia mitjançant el sistema de la targeta groga.

La Societat Europea de Cardiologia defineix l'IC com una síndrome clínica caracteritzada per símptomes típics (falta d'aire, retenció hídrica i fatiga) que poden anar acompanyats de signes causats per una alteració estructural (pressió venosa jugular elevada, crepitacions, edema perifèric...) o una anomalia cardíaca funcional.



PROBLEMA MÈDIC 3

Aturada cardiorespiratòria

Dades subjectives

- Pacient amb estat general conservat, eupnèica en repòs

Dades objectives

- PA: 110/56 mmHg
- FC: ritme nodal a 40 bpm
- Freqüència respiratòria: 18 respiracions per minut (rpm)
- Saturació O₂: 94%
- Creatinina: 1.97 mg/dL (VN: 0.51-0.95)
- Sodi plasmàtic: 117.9 mmol/L (VN: 135-145)
- Potassi plasmàtic: 5.43 mmol/L (VN: 3.40-4.50)

Anàlisi

El sisè dia d'ingrés, infermeria avisa que la pacient està bradicàrdica (35-40 bpm). S'enfoca com a probable malaltia del sinus amb ritme de fuga nodal i extrasístoles freqüents i es fa una interconsulta a cardiologia que descriu com a possibles factors desencadenants una hiperpotasèmia lleugera, una hiponatrèmia marcada i l'alcalosi metabòlica i recomana estudiar la necessitat d'implantar un marcapassos permanent.

La disfunció del node sinusal (DNS) inclou trastorns que afecten la generació de l'impuls i la transmissió a les aurícules. Es tracta d'un trastorn crònic i progressiu

Taula 2. Causes de DNS

Causas extrínseques	Causas intrínseques
Agents farmacològics	Fibrosi degenerativa idiopàtica
Alteracions electrolítiques	Isquèmia
Hipotiroidisme	Malalties infeccioses
Apnea del son	Malaltia inflamatòria
Hipòxia	Trastorns infiltratius
Hipotèrmia	Malalties del col·lagen
Augment del to vagal	Trastorns osteomusculars
Defecació, micció	Cirurgia cardioràstica

que es produeix principalment en ancians i és una de les causes principals d'implantació de marcapassos a l'Estat (40%). Es calcula una incidència de 150-200 casos per cada 1.000.000 persones. El diagnòstic a partir d'un ECG permet objectivar diferents alteracions com bradicàrdia sinusal, bloqueig de sortida sinoauricular, taquicàrdia auricular (incloent-hi fibril·lació auricular i flutter), etc.

En el nostre cas, la pacient estava bradicàrdica i electrocardiogràficament hi havia ritme nodal. En aquests casos és el node auriculoventricular qui assumeix la funció de marcapassos i en l'ECG veurem un traç sense ones P i un QRS normal. Els símptomes que produeixen una alteració d'aquest tipus estan relacionats amb una baixa despesa cardíaca.

Si analitzem les causes de DNS, les podem dividir en dos grups: extrínseques i intrínseques (taula 2). Normalment, les causes d'origen extrínsec són corregibles mentre que les intrínseques, no.

Finalment, si no aconseguim revertir la situació mitjançant la correcció de les possibles causes extrínseques i la DNS, tindrà repercussió clínica en el pacient i caldrà implantar un marcapassos de forma permanent.

L'endemà de l'avaluació de cardiologia, la pacient entra en parada cardiorespiratòria. Després de les maniobres de reanimació, recupera el pols i s'instaura una perfusió contínua d'isoprenalina, que manté en ritme

nodal a 30 bpm alternant a ritme sinusal. Com a possibles causes de la bradicàrdia i parada cardiorespiratòria hi ha: progressió de l'EM, toxicitat per fàrmacs i hiponatrèmia greu.

Progressió de l'esclerosi múltiple

La pacient seguia controls en el Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEMCAT). Fem una interconsulta en la qual se'ns informa d'afectació generalitzada, incloent-hi afectació del tronc cerebral, factor que podria explicar els canvis hemodinàmics i del ritme que presenta.

Toxicitat directa per fàrmacs

No hauríem de descartar la possibilitat que el quadre estigui causat per un efecte advers d'algun dels medicaments que pren. Per això, vam revisar tota la medicació juntament amb els corresponents possibles efectes adversos d'acord amb la informació continguda en la FT (taula 3).

Sobre la base d'aquesta informació i tenint en compte la retirada prèvia de eslicarbazepina, vam recomanar parar preventivament el tractament amb pregabalina, almenys fins a la implantació del marcapassos.

Hiponatrèmia greu

Si mirem la taula 4 podem veure que els dies en què es detecta la bradicàrdia (i l'aturada cardiorespiratòria posterior) coincideixen amb les determinacions més

Taula 3. Fàrmacs que utilitzava la pacient en què s'han observat reaccions adverses de tipus cardiològic

Freqüència	Fluoxetina	Eslicarbazepina	Amitriptilina	Pregabalina
Freqüents (1/10 a 1/100)	Palpitacions Prolongació QT		Prolongació QT	
Poc freqüents (1/100 a 1/1000)		Bradicàrdia Palpitacions		Taquicàrdia Blocatge AV de primer grau Bradicàrdia sinusal IC
Rares (1/1000 a 1/10000)	Arítmia ventricular			Prolongació QT Taquicàrdia sinusal Arítmia sinusal
Freqüència no coneguda		Prolongació QT	Arítmies	

Taula 4. Relació entre el nombre de dies d'ingrés de la pacient, el valor de sodi plasmàtic i l'efecte d'aquest a nivell cardíac.

Dia d'ingrés	Na+ (mmol/L)	Efecte observat
6	120,7	Ritme nodal
7	117,9	Aturada cardiorespiratòria
8	127,7	Ritme sinusal
11	133,7	Ritme sinusal
13	139,1	Ritme sinusal
15	-	Implant MCP
18	141,1	Ritme sinusal

baixes de sodi en sang. Aquesta observació va propiciar una cerca bibliogràfica en profunditat que va permetre trobar algunes sèries publicades de casos que descriuen pacients amb hiponatrèmies greus i defectes en la conducció del teixit cardíac.

Moualem M et al. descriuen tres casos en els quals els pacients van presentar bloqueig auriculoventricular de segon grau o complet, secundari a hiponatrèmia greu de diverses causes. Les alteracions en l'ECG es van resoldre després de corregir la falta de sodi.

Suri P et al. presenten el cas d'una dona de 75 anys que per causa d'una hiponatrèmia greu provocada per l'administració de diürètics, va patir un bloqueig auriculoventricular de primer grau, que va evolucionar a bloqueig complet en el curs de l'ingrés. El cas va requerir implantar un marcapassos temporal que va poder ser retirat quan la pacient va recuperar la funció normal del cor en corregir la hiponatrèmia. Finalment, Kottwitz J et al. presenten un cas molt similar als anteriors.

Pla

- Corregir la hiponatrèmia.
- Suspendre la pregabalina.
- Implantar un marcapassos definitiu.

Discusió i conclusions

Com podem constatar, estem davant d'un cas de complexitat elevada. La pacient acut a l'hospital per

l'aparició de clínica associada a IC de debut, però en el temps de l'ingrés sorgeixen més problemes. El tractament diürètic intensiu, juntament amb allò que aparentment era un SIADH per fàrmacs causa una hiponatrèmia greu l'expressió clínica de la qual és una alteració temporal en la contractilitat cardíaca amb parada cardiorespiratòria posterior. No cal deixar de banda la possibilitat que l'esdeveniment fos a causa d'una exacerbació de l'EM que pateix la pacient. No obstant això, ens sembla menys probable ja que tal com mostra la taula 4 la recuperació d'uns nivells normals de sodi en sang fan revertir la situació anòmala. No obstant això, en no tenir la certesa absoluta, sí que és motiu suficient per què se li implanti un marcapassos permanent.

De tot l'anterior, podem concloure que les reaccions adverses medicamentoses poden tenir un pes important en el desenvolupament clínic de qualsevol pacient, per aquest motiu és important tenir-les en compte, prevenir-les o evitar-les sempre que la situació ho permeti.

Finalment, volem destacar la labor important que fa el farmacèutic clínic en la resolució de consultes relacionades amb efectes adversos de medicaments i la tasca de comunicació d'aquests esdeveniments a les organitzacions pertinents.

BIBLIOGRAFIA

1. Franco S, Prieto de Paula JM, Nalotto L, Martín JL. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por fármacos. *Semergen*. 2011;37(3):142-7.
2. Tebb Z1, Tobias JD. New anticonvulsants-new adverse effects. *South Med. J.* 2006 Apr;99(4):375-9.
3. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Pollock BG. Paroxetine induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH). *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2003 Sep;16(3):160-4.
4. Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. *Med Clin North Am.* 1997;81(3):585-609.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981 Aug;30 (2):239-45.
6. Hull C, Henry D, Drexler H, Ferenc F, Michel K, Tavazzi L, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. 2005;58.
7. Muiz García J, Crespo Leirob MG, Castro Beirasa A. Insuficiencia cardiaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. *Rev. Esp. Cardiol. Supl. Elsevier*; 2006;6(F):2F-8F.
8. Pedrós C, Arnau JM. Hiponatremia y SIADH por medicamentos. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2010;45(4):229-31.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
10. Vogler J. Bradiarritmias y bloqueos de la conducción. *Rev. Cardiol. Esp.* 2013;65(7):656-67.
11. Suri P, Kaiser H, Alai MS, Rather HA, Jalal S. Hyponatremia presenting as conduction defect. *JK Science.* 2009;11: 85-86.
12. Mouallem M, Friedman E, Shemesh Y, Mayan H, Pauzner R, Farfel Z. Cardiac conduction defects associated with hyponatremia. *Clin. Cardiol.* 1991;14:165-168.
13. Kottwitz J, Akdis D, Duru F, Heidecker B. Severe hyponatremia leading to complete atrioventricular block. *Am J Med.* 2016 Oct;129(10): 243-244.

CASOS CLÍNICS

Leucèmia limfoblàstica aguda en el pacient pediàtric

J. Arrojo, Servei de Farmàcia, Hospital Sant Joan de Déu

A. Comes, Servei de Farmàcia, Hospital Sant Joan de Déu

J.Vinent, Servei de Farmàcia, Hospital Sant Joan de Déu

Introducció

Aquest cas clínic correspon a un pacient de sis anys, diagnosticat de leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) de tipus B que va desenvolupar complicacions atribuïbles al tractament quimioteràpic i a la malaltia.

La leucèmia és el càncer més freqüent en infants ja que en l'àmbit estatal aproximadament un 30% dels infantils són d'aquesta tipologia i entre les leucèmies, un 75% són l'LLA. Els darrers anys s'ha produït una millora dels índex de supervivència amb una taxa global calculada del >85%, al cap de cinc anys.

L'LLA és un trastorn maligne caracteritzat per una proliferació descontrolada de limfoblasts, limfòcits que han fallat en la maduració, es multipliquen ràpidament, envaeixen la medul·la òssia i produeixen una infiltració orgànica i una hematopoesi ineficaç.

A l'Hospital Sant Joan de Déu el tractament de l'LLA-B es basa en el protocol LAL/SHOP-PETHEMA-2013, de la Societat Espanyola d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica (SEHOP).

L'esquema de tractament quimioteràpic, condicionat pel risc de cada pacient és: estàndard, intermedi i alt. Aquest pacient va ser classificat com una LLA de risc intermedi, d'acord amb l'esquema següent.

Fase de inducció (inducció IA/IB). Reducció del nombre de limfoblasts de la medul·la òssia. L'objectiu principal és aconseguir una remissió completa (<5% blasts en sang i medul·la òssia) amb restauració de la hematopoesi. El règim quimioteràpic consisteix a administrar prednisona, vincristina, daunorubicina, asparaginasa pegilada (IA); 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, citarabina i dos triple intratecals (hidrocortisona, citarabina i metotrexat) (IB).

Fase de consolidació/intensificació. Comença des-

prés d'aconseguir una remissió completa i va destinada a eliminar les cèl·lules leucèmiques residuals de la medul·la òssia per evitar possibles resistències o recaigudes imminents. Consisteix a administrar 6-mercaptopurina, metotrexat, 4 triple intratecals (hidrocortisona, citarabina i metotrexat).

Fase de reinducció. Eliminar les cèl·lules leucèmiques que han quedat i que no han pogut ser erradicades en fases anteriors. Consisteix a administrar dexametasona, vincristina, doxorubicina, asparaginasa, tioguanina, ciclofosfamida, citarabina i dos triples intratecals (hidrocortisona, citarabina i metotrexat).

Fase de manteniment. Destrucció de qualsevol cèl·lula maligna romanent. Consisteix en l'administració d'asparaginasa pegilada, 6-mercaptopurina, metotrexat i sis triple intratecals (hidrocortisona, citarabina i metotrexat).

Motiu de l'ingrés

Pacient de 6 anys sense antecedents clínics d'interès que ingressa al centre per sospita de síndrome limfoproliferativa. En ingressar presenta febre de fins a 38.4°C, vòmits, diarrea, cefalea, dolor, lumbàlgia, adenopaties laterals cervicals i pal·lidesa mucocutània.

Es cursa analítica en la qual destaquen:

- Eritròcits: 2.56 mil/mcc (interval de referència 3.9-5.30 mil/mcc.)
- Plaquetes: 144 mil/mmcc (interval de referència 150-500 mil/mmcc.)
- Leucòcits 55 mil/mmcc (no funcionals) (interval de referència 5-11.9 mil/mmcc.)

Es realitza una punció lumbar urgent amb aspiració de la medul·la òssia, amb estudi molecular i citogenètic per determinar l'immunofenotip i estra-

tificar el risc segons les alteracions cromosòmiques trobades.

Davant dels resultats obtinguts el pacient és diagnosticat d'LLA-B de risc intermedi, ingressa a planta i comença el règim quimioteràpic d'inducció.

A conseqüència de la malaltia i del tractament el pacient va desenvolupar els problemes següents:

- Síndrome de lisi tumoral
- Pancreatitis aguda per asparaginasa

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC: SÍNDROME DE LISI TUMORAL

Subjectiu

- Nàusees/vòmits
- Letargia

Objectiu

- Hiperuricèmia, hiperfosfatèmia, hipocalcèmia, hipercalemia

Anàlisi

Taula 1. Paràmetres analítics			
Urat	509	μmol/L	140-370
Fosfats	2.06	mmol/L	1.16-1.87
Calci	1.98	mmol/L	2.27-2.66
Potassi	6.03	mmol/L	3.50-5.00

La síndrome de lisi tumoral (SLT) és una emergència oncològica causada per una destrucció massiva de cèl·lules cancerígenes amb alliberació a la circulació sistèmica de quantitats elevades de potassi, fòsfor i àcids nucleics. Els àcids nucleics són metabolitzats a àcid úric i produeixen hiperuricèmia que pot provocar precipitació d'àcid úric als túbuls renals i que dona lloc a inflamació, disminució del flux sanguini del ronyó i insuficiència renal aguda (IRA). La hiperfosfatèmia també pot provocar una IRA per la formació de cristalls de fosfat càlcic que deriva en una hipocalcèmia simptomàtica o asimptomàtica. Entre els símptomes que pot produir destaquen: arrítmies cardíques, hipotensió, tetània i espasmes musculars.

Una altra alteració és la hipercalemia, alteració més perillosa que pot empitjorar en situacions de IRA. En algunes situacions es poden arribar a produir arrítmies

cardíacques, parada cardíaca i alteracions musculars.

Encara que habitualment, la SLT apareix els primers dies quan ja ha començat el tractament citotòxic d'algunes malalties hematològiques malignes com l'LLA o el limfoma de Burkitt. També de manera espontània, prèvia a l'inici, podem veure algun tipus de tumors amb una proliferació important, càrrega tumoral elevada o una gran sensibilitat a la teràpia citotòxica.

Les claus per prevenir i tractar la SLT inclouen el coneixement de les causes, de les conseqüències fisiològiques i dels factors predisposants i la identificació del pacient d'alt risc.

L'estratificació del risc es fa en funció del tipus de malaltia, del nombre de leucòcits i del tipus de tractament.

Taula 2. Estratificació del risc d'SLT en LLA

Risc de lisi tumoral	alt	intermedi	baix
LLA	Leucòcits $\geq 100.000/\text{mm}^3$	Leucòcits $50.000-100.000/\text{mm}^3$	Leucòcits $\leq 50.000/\text{mm}^3$

El maneig de la SLT es basa en una adequada hidratació. En el cas de presentar un baix risc es recomana monitorització i observació rigurosa del pacient. En risc intermedi, a més de la hiperhidratació s'utilitza l'al·lopurinol com a tractament antihiperuricèmic i en alguns casos la rasburicasa. En pacients de risc baix es recomana una observació estricta.

En presentar una neoplàstia hematològica amb risc de desencadenar un SLT i observar-se en analítica >50.000 leucòcits/ mm^3 , hiperuricèmia, hiperfosfatèmia, hipercalemia i hipocalcèmia, al nostre pacient se li va indicar el tractament següent ja que var ser considerat de risc intermedi:

- Hiperhidratació amb sèrum fisiològic al 0.9% (2-3L/m²/dia) conjuntament amb diürètics per millorar la perfusió renal i el filtrat glomerular i induir una producció alta d'orina per disminuir els nivells d'àcid úric i la precipitació calci-fòsfor.

- Al·lopurinol. La dosi a administrar en pacients pediàtrics és de 100 mg/m², cada vuit hores, per via oral (dosi màxima de 300 mg/m²/dia) o 10 mg/kg/dia cada vuit hores (dosi màxima 800 mg dia). En pacients amb insuficiència renal es recomana reduir un 50% la dosi. L'al·lopurinol inhibeix de forma competitiva l'enzim xantina oxidasa que fa disminuir la producció d'àcid úric. S'ha d'iniciar el tractament 12-24h abans del cicle d'inducció sempre que no hi hagi hiperuricèmia prèvia. En aquest cas el tractament hauria de començar amb rasburicasa ja que l'al·lopurinol no redueix el nivell d'àcid úric ja format, només en disminueix la producció.

La rasburicasa s'administra a una dosi de 0,15 a 0,2 mg/kg via endovenosa. És important monitoritzar regularment els nivells d'àcid úric i utilitzar-los com a guia per administrar noves dosis de rasburicasa. S'ha de tenir en compte que a temperatura ambient, la rasburicasa causa la degeneració de l'àcid úric en les mostres de sang, motiu pel qual podria interferir en el mesurament dels nivells. Les mostres de sang s'han de transportar en fred i ser processades dins les 4h de l'extracció.

Finalment, en aquest cas no va ser necessari administrar rasburicasa ja que els nivells d'àcid úric no eren elevats. El cinquè dia de tractament de l'SLT es va poder disminuir la hiperhidratació i la dosi d'al·lopurinol per millora dels paràmetres analítics, amb suspensió el dia +8.

Pla

- Control analític d'ions i d'àcid úric
- Control de la funció renal

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC. PANCREATITIS AGUDA PER ASPARAGINSA

Subjectiu

- Dolor abdominal

Objectiu

- Vòmits
- Alteració dels enzims pancreàtics, augment de l'amilasa i la lipasa.
- Esteatosi hepàtica y pàncrees globulós que mostra l'ecografia abdominal.

Anàlisi

L'asparaginasa és un dels fàrmacs més importants en el tractament de l'LLA ja que actua transformant l'L-asparagina a L-aspartic i amoni. Aquesta reacció provoca la depleció de L-asparagina, aminoàcid essencial per als blasts, inhibint així la síntesi de proteïnes i provocant l'apoptosi.

Hi ha diferents tipus d'asparaginasa: asparaginasa d'E. coli nativa, la forma pegilada d'aquest enzim i l'asparaginasa d'*Erwinia chrysanthemi*. Les dosis no són equivalents i tenen diferents propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques.

Els efectes adversos a aquest fàrmac estan relacionats principalment amb reaccions de hipersensibilitat, alteracions de la coagulació, hepàtiques i pancreàtiques. La pancreatitis es defineix com la inflamació del parènquima del pàncrees. Es presenta amb edema intersticial, infiltració amb cèl·lules inflamatòries i produint necrosis i hemorràgia. La incidència en pacients tractats amb asparaginasa és de 2-18%, independentment de la formulació administrada.

En qualsevol pacient en tractament amb asparaginasa i dolor abdominal que suggereixi pancreatitis s'ha de determinar amilasa i lipasa i fer una ecografia o TAC abdominal.

Si la pancreatitis és lleu, amb poca simptomatologia i una elevació discreta dels enzims pancreàtics es pot resoldre amb tractament simptomàtic per evitar recurrències. En aquest cas, el pacient està en fase de manteniment en tractament amb 6-mercaptopurina, metotrexat, i asparaginasa.

El pacient ve al servei d'urgències amb vòmits, dolor abdominal de tres dies d'evolució. Se li cursa una analítica on destaca elevació tres vegades per sobre del límit superior de la normalitat (LSN). També l'ecografia abdominal va mostrar la presència d'esteatosi hepàtica i pàncrees globulós. La classificació va ser d'una pancreatitis greu que a més va requerir ingrés a la unitat de cures intensives pediàtriques.

El tractament inicial és simptomàtic amb mesures de suport i monitoratge de possibles complicacions com la pancreatitis hemorràgica o necrotitzant. En

pancreatitis greus es pot valorar la utilització de octreòtid que actua inhibint la secreció d'enzims pancreàtics i redueix la inflamació pancreàtica.

Interrompre el tractament només es pren en consideració en cas de pancreatitis greus ja que s'ha comprovat que la suspensió d'asparaginasa en aquests pacients representa la disminució de la supervivència lliure de malaltia.

Les complicacions a llarg termini inclouen pancreatitis crònica i diabetis mellitus insulíndependent.

Pla

- Validar la prescripció mèdica.
- Validar la nutrició parenteral que va requerir el pacient.
- Seguir l'evolució de l'amilasa i lipasa.
- Suspendre l'asparaginasa definitivament.

EVOLUCIÓ DEL CAS

En un control durant la fase de manteniment van observar un 8% de blasts en sang perifèrica que volia dir una recaiguda precoç. Va començar la quimioteràpia de rescat, esquema de tractament sense asparaginasa.

L'avaluació del dia 15 no va mostrar resposta al tractament, pel que el pacient es trobava davant d'una refractarietat al tractament.

Davant de les poques possibilitats que presentava, es va decidir d'incloure'l a l'assaig clínic "Estudi fase II, braç únic, multicèntric per determinar l'eficàcia i la seguretat de CTL019 en pacients pediàtrics amb LLAB precursora recaiguda o refractària".

El tractament consisteix a obtenir limfòcits T del pacient que són modificats genèticament perquè expressin un receptor d'antigen quimèric (CAR), en aquest cas el CD19, s'expressa en els limfòcits B, en cèl·lules malignes de limfomes i en leucèmies de

línia B. Els limfòcits autòlegs modificats s'infonen després que el pacient hagi rebut quimioteràpia de limfodepleció.

Aquest tractament no està lliure de complicacions com poden ser la síndrome d'alliberació de citocines, la toxicitat neurològica o l'aplàsia de cèl·lules B, motiu pel qual els pacients requereixen infusions periòdiques d'immunoglobulines inespecífiques de reposició. A més, hi ha el risc de pèrdua de l'antigen o de l'aparició de resistències que en poden provocar el fracàs.

El 2018 van aparèixer publicats els resultats de l'estudi en què va participar el pacient. Dels 75 pacients (3-23 anys) que van rebre la infusió del CART-CD19, un 81% va aconseguir una remissió completa en els primers tres mesos. La taxa de supervivència lliure d'esdeveniment i la supervivència total van ser del 73% i de 90%, respectivament, al cap de 6 mesos i del 50% i del 76% als 12 mesos.

CONCLUSIONS

Amb els règims intensius de quimioteràpia que segueixen els pacients diagnosticats de LLA, actualment la supervivència global està entre el 85 i el 90%. Malgrat aquestes dades, per a la resta de pacients que no responen al tractament, pocs avanços s'han produït en les últimes dècades.

La immunoteràpia ha estat una revolució en el tractament del càncer. El CD19 ha sorgit com una diana terapèutica per el tractament de la LLA ja que s'expressa tant en cèl·lules B normals com malignes però no en cèl·lules pluripotencials. Tot i estar en fase de desenvolupament i tractar-se de teràpies experimentals, els resultats obtinguts són encoratjadors i esdevenen una opció per a aquests pacients.

BIBLIOGRAFIA

1. Alta Raja R, Schmiegelow K, Leth Frandsen T. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *British Journal of Haematology*, 2012, 159, 18–27.
2. Moscardó Guillem, C; Fernández Delgado, R; Sevilla Navarro, J; Astigarraga Aguirre, I; Rives Solà, S; Sánchez de Toledo Codina, J; Fuster Soler, J. L; Parra Ramirez, L; Molina Garicaño, J; González Martínez, B; Madero López, L. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79(5): 329-329[e1-e11].
3. Recomendaciones terapéuticas protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 Versión 2.0. 9 de octubre del 2014.
4. Pediatric Oncology Education Materials. Acute Lymphoblastic Leukemia. *pedsoncologyeducation.com*. 6 de Febrer 2018.
5. Larson R.A., Pui C. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment. *Uptodate.com*. 4 de gener 2018.
6. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S. et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018. 378; (5) 439-48.

CASOS CLÍNICS

Malaltia vascular cerebral, l'ictus isquèmic

S. Marin, Servei de Farmàcia, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró

Ll. Campins, Servei de Farmàcia, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró

Introducció

L'ictus és una malaltia del grup de les vasculars i se'l defineix com un dèficit neurològic de més de 24 hores resultat d'una disminució del flux sanguini a l'àrea afectada.¹ Apareix de forma sobtada i causa una reducció de la capacitat funcional i cognitiva o la mort immediata del pacient² i és la primera causa de discapacitat i la segona de demència.³ A nivell mundial, es calcula que podria ser la segona causa de mort.⁴

Aproximadament, un 85% d'ictus són de tipus isquèmic i el 15%, hemorràgics. A part de l'aterosclerosi, en l'ictus destaca especialment l'accident embòlic com a causa etiològica de la malaltia que acostuma a originar-se a conseqüència d'una arítmia cardíaca.⁵ La fibril·lació auricular és l'arítmia més freqüent i se la relaciona amb l'edat avançada i l'aparició d'ictus.⁶

El *codi ictus* és un protocol consensuat per oferir al pacient la possibilitat de fer tractament fibrinolític i accedir a centres especialitzats. Els criteris d'activació del codi són: (i) focalitat neurològica objectivable de menys de vuit hores d'evolució i, (ii) independència funcional prèvia.⁷

Aquest cas clínic descriu un episodi d'ictus isquèmic d'una pacient amb diferents factors de risc modificables (hipertensió arterial, dislipèmia i fibril·lació auricular) i no modificables (sexe femení i edat avançada) per a la malaltia vascular cerebral. En aquest cas, l'atenció precoç de la pacient va permetre l'ús de tractament fibrinolític i anticoagulant durant l'episodi agut. La descripció d'aquest cas mostra la gestió farmacoterapèutica habitual i precisa de la qual son objecte aquest tipus de pacients en l'entorn hospitalari.

El dia 22 de febrer del 2017, a les 11 del matí, la pacient va experimentar un quadre de debilitat a la cama esquerra. A les 11:45, el SEM la va recollir per dur-la a

l'Hospital de Mataró que ja havia preactivat el codi ictus. A les 12.00, la pacient arribava a urgències on ja s'havia activat el *codi ictus*. A les 12:26 se li va fer tractament fibrinolític amb Alteplasa. La possibilitat de traslladar-la a un centre terciari especialitzat per fer tractament endovascular va ser descartada ja que no està indicat en la lesió que presentava la pacient (oclusió del segment M2 de l'artèria cerebral mitjana dreta amb un valor NIHSS de 8). Els pacients amb un NIHSS de menys de 10 tenen poques possibilitats de beneficiar-se del tractament endovascular.⁸

Després del tractament fibrinolític, la condició clínica de la pacient va ser estrictament sotmesa a monitoratge 24 hores seguides. El dia 23 de febrer del 2017, la pacient va ingressar a la unitat d'hospitalització i després del tractament fibrinolític ja presentava una milloria clínica clara. Les primeres hores va ser diagnosticada d'un ictus isquèmic en l'àrea de l'arteria cerebral mitjana dreta d'etiologia cardioembòlica i va començar el tractament anticoagulant.

Els dies següents, la pacient va patir un deteriorament neurològic persistent, va desenvolupar parèsia facial, disàrtria i disfàgia a líquids, presentava un índex

Taula 1. Descripció de dates i episodis importants de l'evolució del cas

Dates i episodis importants	
22 febrer 2017, 11h	Episodi de debilitat en la cama esquerra
22 febrer 2017, 11.45h	Pacient recollida pel SEM Hospital de Mataró preactiva codi ictus
22 febrer 2017, 12.00h	La pacient arriba a urgències de l'hospital. Codi ictus activat
22 febrer 2017, 12.26h	Comença el tractament fibrinolític amb Alteplasa (tPA).
22 febrer 2017, 14.00h	Monitoratge de 24 hores post fibrinòlisi que detecta fibril·lació auricular
23 febrer 2017	Ingrés a la planta d'hospitalització. Comença tractament amb acenocumarol
23 febrer 2017	Inici deteriorament neurològic persistent
1 març 2017	Passa a un centre sociosanitari

de Barthel 40/100 i necessitava ajuda per menjar i per moure's. Finalment, el dia 1 de març de 2017 va rebre l'alta temporal i va passar a un centre sociosanitari per fer rehabilitació abans de rebre l'alta definitiva i ser enviada a casa. Els episodis i les dates més transcendents les consigna la taula 1.

PROBLEMES FARMACOTERAPÈUTICS SEGONS EL MÈTODE SOAP

Problemes farmacoterapèutics identificats

Tractament fibrinolític amb Alteplasa (tPA)

Monitoratge i seguiment farmacoterapèutic del pacient tractat amb Alteplasa (tPA)

Tractament després de l'ictus segons etiologia

Tractament fibrinolític amb Alteplasa (tPA)

Subjectiu

Pacient amb deteriorament neurològic focalitzat i agut de menys de dues hores d'evolució que el SEM porta d'urgència al nostre centre.

Objectiu

Dona de 76 anys, amb un pes de 73 kg., sense al·lèrgies a medicaments conegudes ni hàbits tòxics.

Antecedents patològics. Hipertensió arterial, dislipèmia, insuficiència renal crònica amb creatinines habituals d'1,3 mg/dL, artritis psoriàsica i estenosi aòrtica greu en valoració per a cirurgia. El tractament crònic de la pacient està descrit a la taula 2.

Exploració neurològica a urgències. Disàrtria lleu, parèsia facial esquerra lleu, anestèsia en extremitats

esquerreres, lleu claudicació en braç esquerra i extinció visual esquerra a doble estímul; NIHSS: 8.

Constants

Pressió arterial: 60/137mmHg; glucèmia: 100mg/dL

Analítica: estudi de coagulació i ionograma correctes

TAC cranial: sense lesions isquèmiques ni hemorràgiques agudes

Angio-TC (troncs supraaòrtics i cranial): oclusió en la ramificació M2 de l'artèria cerebral mitjana dreta.

Social i funcional. Pacient amb un índex Barthel previ de 100/100, autònoma per a les activitats bàsiques de la vida diària, sense signes de deteriorament cognitiu i capacitada per fer qualsevol tipus de desplaçament dintre de casa o per la ciutat.

Anàlisi

El tractament amb Alteplasa fa possible la disgregació del trombe i permet que el teixit cerebral recuperi el flux sanguini, està indicat les primeres 4-5 hores d'haver començat els símptomes⁹. Alteplasa és un activador recombinant del plasminogen tissular humà, l'efecte farmacològic d'aquesta glucoproteïna consisteix en la dissolució del coàgul de fibrina. El tractament amb Alteplasa millora la capacitat funcional dels pacients a llarg termini si bé no s'ha vist que tingui cap efecte sobre mortalitat.¹⁰

La dosi d'Alteplasa s'ha de calcular segons la pauta següent: 0,9mg/kg de pes, màxim 90mg. L'administració consta de dues parts, un bolus intravenós amb el 10% de la dosi en un minut, seguit de la infusió contínua del 90% de la dosi restant en una bomba d'infusió (60 minuts).⁹

A més d'una llarga llista de contraindicacions, el tractament amb Alteplasa ha estat associat a certes complicacions la més destacada de les quals és l'hemorràgia intracranial. L'estudi observacional SIST-MOST va demostrar una taxa d'hemorràgia simptomàtica del 1,7% d'acord amb els assaigs clínics previs en administrar el fàrmac en les primeres tres hores des de l'inici dels símptomes¹¹

Pla

- Validació del tractament amb Alteplasa que confirma la indicació per a aquesta pacient i la no presència de

Taula 2. Pla farmacoterapèutic de la pacient abans d'ingressar i després de conèixer l'etiologia de l'ictus

Pla farmacoterapèutic de la pacient

Tractament crònic pre-ingrés	Tractament afegit després de conèixer l'etiologia cardioembòlica de l'ictus
Hidroclorotiazida 50mg c/24h	Acenocumarol, pauta segons controls del INR
Olmesartan 20mg c/24h	Enoxaparina 40mg c/24h fins arribar a INR en rang (2-3)
Simvastatina 20mg c/24h	
Prednisona 5mg c/24h	
Leflunomida 20mg c/24h	
Metotrexat 15mg c/setmana	
Àcid fòlic 5mg c/setmana	
Calci carbonat 1000mg c/24h	
Colecalciferol 0.266mg c/21 dies	
Omeprazole 20mg c/24h	

contraindicacions.

- Infusió de 65.7mg d'Alteplasa, (6.5mg en un bolus d'un minut i 59.2mg en infusió contínua de 60 minuts).

Monitoratge i seguiment farmacoterapèutic del pacient tractat amb Alteplasa (tPA)

Subjectiu

La pacient presenta una millora en l'estat neurològic. La perfusió d'Alteplasa ha tingut èxit. Comença el monitoratge de 24 hores.

Objectiu

Exploració neurològica: millora neurològica. NIHSS: 1. Constants (mitjana): pressió arterial, 68/139mmHg; glucèmia, 82mg/dL; freqüència cardíaca, 60lpm; saturació O₂, 98% basal.

Anàlisi

Després del tractament fibrinolític, la condició clínica de la pacient ha de ser sotmesa a monitoratge sistemàtic, 24 hores seguides. La finalitat és mantenir una activitat hemodinàmica estable per minimitzar els efectes de la isquèmia i evitar lesions noves. El seguiment es fa utilitzant l'escala NIHSS i el monitoratge de les cons-

tants del pacient.

Fonamentalment, aquest monitoratge de 24 hores se centra en cinc aspectes: control de la pressió arterial, seroteràpia, control de glucèmies (gestió amb insulina ràpida), control de la temperatura (administració d'antitèrmics si cal) i control de l'oxigenació.¹²

En l'íctus agut, el tractament amb seroteràpia està basat en el sèrum fisiològic. L'ús de solucions glucosades ha estat relacionat amb un empitjorament de la isquèmia cerebral i es reserven per a situacions particulars.

El tractament de la hipertensió arterial en el pacient amb ictus agut s'ha de fer amb antihipertensius que no afectin la circulació cerebral i que presentin un risc baix d'hipotensions. Labetalol és el fàrmac d'elecció per aquests pacients tot i les limitacions pròpies que suposa la condició β -blocadora (pacients amb trastorns respiratoris i de la conducció cardíaca). Urapidil és una bona alternativa però se'n desaconsella l'ús en pacients amb disfunció renal i amb una tolerància pitjor. La tercera alternativa és el nitroprussiat tot i que no es pot administrar en bolus i presenta efectes adversos potencialment letals relacionats amb els seus metabòlits.

Pla

- Interrompre el tractament crònic de la pacient 24 hores.
- Assegurar l'ús de fàrmacs adequats en la gestió després de la fibrinòlisi. Pla farmacoterapèutic:
 - Sodi clorur 0.9% 1500ml c/24h
 - Potassi clorur (EV) 30mEq c/24h
 - Insulina ràpida humana. Pauta correctora bàsica
 - Labetalol CLH 20mg (EV). Si TA>185-110
 - Paracetamol 1000mg (EV). Si T^a>37.5°

Tractament després de l'íctus segons etiologia Subjectiu

La pacient presenta una millora clínica completa, s'ha mantingut hemodinàmicament estable i únicament ha requerit la infusió d'un bolus de 20 mg de labetalol. És traslladada a planta d'hospitalització on se li tornen a fer proves d'imatge i analítiques amb la finalitat d'identificar l'etiologia de l'íctus. El cas queda diagnosticat com a ictus isquèmic d'etiologia cardioembòlica.

Taula 3. Escala CHA2DS2-VASc del risc d'íctus en pacients amb fibril·lació auricular, la pacient va presentar una puntuació de 6

Factors de risc d'íctus	PUNTUACIÓ	CAS CLÍNIC
Insuficiència cardíaca/disfunció ventricular	1	✗
Hipertensió arterial	1	✓
Edat ≥ 75 anys	2	✓
Diabetis mellitus	1	✗
Ictus/AIT/accident embòlic	2	✓
Malaltia vascular	1	✗
Edat 64-74 anys	1	✗
Sexe femení	1	✓

Taula 4. Escala Has-Bled del risc de sagnat, la pacient va presentar una puntuació de 2

Factors de risc hemorràgic	PUNTUACIÓ	CAS CLÍNIC
Hipertensió	1	✗
Insuficiència renal o hepàtica	1 o 2	✗
Ictus	1	✓
Sagnat	1	✗
INR làbil	1	✗
Edat ≥ 65 anys	1	✓
"Fàrmacs i alcohol" (medicaments que afecten l'hemostàsia)	1 o 2	✗

Objectiu

Explorar neurologicament en la plantada d'hospitalització. Pacient conscient i orientada, respon a ordres simples, sense disàrtria ni elements afàsics, oculomotricitat normal, claudicació lleu de l'extremitat superior esquerra distal, mínima hipoestèsia de l'extremitat inferior esquerra, lleu parèsia facial; NIHSS: 1.

Constants

Pressió arterial: 77/142mmHg; glucèmia: 90mg/dL; freqüència cardíaca: 90lpm

Analítica: estudi de coagulació i ionograma correctes

TAC cranial, lesió en territori profund de l'artèria cerebral mitjana dreta. No s'observen lesions hemorràgiques. Lesió suggestiva d'accident isquèmic agut/subagut. Sistema ventricular simètric. Estructures de la línia mitjana centrades. Resta de territoris vasculars permeables.

Angio-TC (troncs supraòrtics i cranial): oclusió de la ramificació M2 de l'artèria cerebral mitjana dreta.

Electrocardiograma segons Holter 24 hores: detecció de 9 salves de fibril·lació auricular.

Anàlisi

El farmacèutic ha de recomanar començar els tractaments antiagregants o anticoagulants en funció del tipus d'ictus i de pacient. La presència de fibril·lació auricular és un dels factors de risc més importants per generar un ictus.¹³ Aquest risc és superior en els

primers moments després de l'ictus agut.¹⁴ L'inici del tractament anticoagulant s'ha de fer 72 hores després de l'ictus agut en pacients amb ictus lleu i NIHSS<8 (el tractament s'ha d'instaurar entre 3 i 12 dies després de l'episodi agut en funció de la gravetat i el risc hemorràgic). En l'ictus isquèmic d'etiologia cardioembòlica per fibril·lació auricular s'hauria de recomanar l'ús d'anticoagulants orals en pacients segons valoració per les escales CHA2DS2-VASc i Has-Bled. La CHA2DS2-VASc és un indicador del risc d'ictus en pacients amb fibril·lació auricular i la Has-Bled del risc de sagnat.⁶ Una puntuació CHA2DS2-VASc superior de 1 per a homes i de 2 per a dones i una puntuació Has-Bled menor de tres són criteris absoluts d'anticoagulació. Les avaluacions CHA2DS2-VASc i Has-Bled en aquest cas clínic estan descrites a les taules 5 i 6.

Pla

- Instaurar tractament anticoagulant amb acenocumarol 72 hores després de l'ictus.
- Assegurar la correcta instauració del tractament anticoagulant.
- Començar amb pauta basal de 14 mg/setmana. Fer cobertura amb heparina de baix pes molecular en dosis profilàctiques (enoxaparina 40mg c/24h) fins a obtenir INR objectiu (rang 2-3). Controlar el INR abans de les primeres 72 hores després de començar el tractament.

BIBLIOGRAFIA

1. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347(21):1713-6.
2. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsh AF, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(1):315-53.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12):e67-e492.
4. WHO, the top 10 causes of death. [online], URL:[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/] [Data d'accés: Febrer 2018].
5. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Ictus. Diagnòstic i tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:753-69.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-2962.
7. CatSalut. Servei Català de la Salut. Instrucció 01/2013. Ordenació i configuració del model organitzatiu i dispositius per a l'atenció inicial a la persona pacient amb ictus agut.
8. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices and data. *Am J Neuroradiol* 2009;30(4):649-61.
9. Powers WJ, Rabistein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49(3):e46-e110.
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 Hours After Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.
11. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369(9558):275-82.
12. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *AHA/ASA guideline*. *Stroke* 2013;44(3):870-947.
13. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1582-1590.
14. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-2566.

CASOS CLÍNICS

Síndrome hemolítica urèmica atípica (SHUa), un punt d'inflexió en el pronòstic

A. Morales, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

A. Díaz, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

El SHU és una malaltia ultra rara, amb prevalença i incidència baixa, de diagnòstic difícil que si no es tracta de manera adequada pot portar el pacient a un desenllaç fatal. Amb aquest cas clínic volem presentar el curs d'un pacient diagnosticat i tractat al nostre centre i que gràcies a un nou fàrmac que l'AEMPS (Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios) se n'ha pogut millorar considerablement el pronòstic.

Exposició

Home de 23 anys, IMC: 41 kg/m², sense al·lèrgies conegudes a medicaments, fumador actiu d'un paquet al dia i sense antecedents farmacològics ni patològics d'interès.

El pacient el deriva l'hospital de Mataró el 18/02/16, perquè presenta els signes i símptomes següents:

- malestar abdominal
- cefalea
- vòmits i una diarrea autolimitada
- hipertensió arterial

Analítica la qual destaca

Paràmetre	Valor
Hemoglobina	10,4 g/dL
Plaquetes	47000 x 109/L
Creatinina	4,9 mg/dL
LDH (lactat deshidrogenasa)	3900 U/L

Quan arriba al centre presenta:

- hipertensió de 259/151 mm Hg, motiu pel qual comença bomba de perfusió contínua de labetalol
- febrícula de 37,5°C
- icterícia cutània i escleròtica
- hematúria

Analítica en la qual destaca

Paràmetre	Valor
Hemoglobina	9,2 g/dL
Plaquetes	41000 x 109/L
Creatinina	6,31 mg/dL
LDH	2254 U/L

S'observa un empitjorament considerable de la funció renal, una disminució de l'hemoglobina i de les plaquetes i una LDH que encara es manté elevada.

En aquell punt estem davant d'un quadre d'anèmia hemolítica, plaquetopènia i fracàs renal agut.

Segons l'algorisme de diagnòstic de Campistol et al., el pacient és diagnosticat d'una síndrome hemolítica urèmica atípica, ja que:

- L'ADAMTS 13 és del 85%, per tant una púrpura trombocitopènica trombòtica (PTT) queda descartada.
- No es tracta tampoc d'una microangiopatia trombòtica (MAT) secundària ja que no presenta lupus ni vasculitis i les serologies del virus de l'hepatitis B i C, el virus de la immunodeficiència humana i el virus de la grip són negatives.
- També queda descartat que es tracti d'una síndrome hemolítica urèmica per causa d'Escherichia coli productora de toxina shiga (STEC) ja que aquesta resulta negativa.

Descripció de la malaltia

Com hem dit, l'SHU és una malaltia ultra rara, amb una prevalença de 3,3 casos per milió d'habitants, i una incidència anual de 1-2 casos per milió d'habitants als EUA, i de 0,11 casos per milió d'habitants d'entre 0 i 18 anys a la Unió Europea. La malaltia es diagnostica al voltant dels 18 anys amb una distribució homogènia per sexes.

Es tracta d'un tipus de MAT que cursa amb anèmia hemolítica microangiopàtica no immune, trombocitopènia i insuficiència renal, aquesta última deguda a la formació de trombes en vasos renals de petit calibre, si bé pot afectar també altres òrgans i originar diferents clíniques a nivell neurològic, cardíac, gastrointestinal i cutani.

A part de la SHU, entre les MAT també s'hi inclouen la PTT, la síndrome hemolítica urèmica típica (SHUt) i MAT secundàries a malalties, fàrmacs, trasplantaments, etc. En molts pacients no se'n coneix la causa i en altres pot haver-

n'hi més d'una, fet que explica l'heterogeneïtat clínica de les manifestacions i converteix el diagnòstic en un desafiament.

El SHU es produeix per l'activació incontrolada del sistema del complement (SC), per la via alternativa, ja sigui per causes genètiques (mutacions dels gens reguladors) o causes adquirides. Aquest fenomen provoca l'activació de C5 i, posteriorment, la formació del complex d'atac a la membrana (CAM) que provoca lisi cel·lular.

El quadre clínic de el SHU acostuma a ser abrupte, però en un 20% de casos es pot desenvolupar de manera progressiva (setmanes o mesos). Analíticament va acompanyat de nivells alts de LDH, nivells indetectables d'haptoglobina, esquistòcits en sang, hematúria, proteïnúria o fracàs renal agut (90% dels casos), hipertensió, sobrecàrrega sanguínia i lesió vascular.

Les mutacions més comunament associades al desenvolupament d'SHU són els polimorfismes CFH-H3 i MCPggaac.

A més dels factors genètics, hi ha factors ambientals desencadenants com les infeccions, les gastroenteritis i l'embaràs.

Pla farmacoterapèutic

Abans de la comercialització d'eculizumab, el tractament tradicional de l'SHU consistia en mesures de suport per tractar els diferents símptomes, antihipertensius, bloquejadors de l'angiotensina II, control de la volèmia per evitar l'edema agut de pulmó i transfusions o tractaments amb

estimulants de la eritropoesis per l'anèmia.

A més, també s'utilitzaven tècniques orientades a revertir el quadre com, per exemple, la teràpia de reposició plasmàtica (TRP) o la immunosupressió.

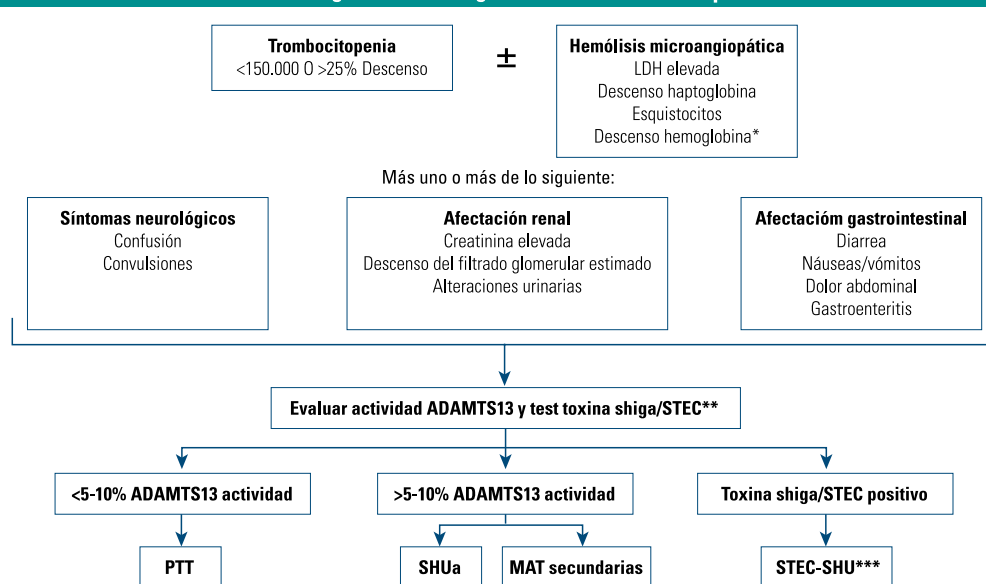
Pel que fa al nostre pacient, abans de posar-se en tractament amb eculizumab va rebre sis sessions de plasmafèresi, quatre sessions d'hemodiàlisi i sis concentrats d'hematies, amb una millora moderada del nombre de plaquetes i dels nivells d'hemoglobina, i una funció renal que va continuar deteriorada.

Finalment, el 25/02 va començar el tractament després d'haver demanat autorització al CatSalut a qui calia justificar que el pacient complia els següents criteris clínics:

- Sospita de diagnòstic de SHU
- Plaquetopènia
- Anèmia hemolítica microrangiopàtica
 - Determinació LDH per sobre del límit de la normalitat
 - Presència d'esquistòcits
 - Determinació d'haptoglobina per sota del límit de la normalitat
- Insuficiència renal
- ADAMTS 13 normal
- Toxina shiga negativa
- Exclusió de formes secundàries clares de MAT

A més, va caldre demanar un estudi de mutacions de proteïnes reguladores de la via alternativa del complement, una

II·lustració 1. Algorisme de diagnòstic, referència: Campistol et al.



determinació de presència d'anticossos antiCFH i un estudi del complement.

Un cop fet això, havíem de complir estrictament el pla de gestió de riscos que inclou:

- Certificat del metge responsable en què consta la vacunació contra la *Neisseria meningitidis* (es recomana utilitzar vacunes tetravalents).
- Informar de tots els professionals sanitaris relacionats amb l'administració d'eculizumab amb referència als següents punts relacionats amb les toxicitats del fàrmac:
 - reaccions infusionals
 - risc d'infecció per *Neisseria* i en general risc d'infecció
 - risc de recurrència després de la suspensió del tractament
 - immunogenicitat
- Informar correctament el pacient dels riscos associats al tractament i en quins casos és necessari demanar atenció mèdica urgent. Aquesta informació comprèn:
 - un full de consentiment informat
 - "targetes de pacient"
 - Instaurar un sistema de farmacovigilància del laboratori fabricant.

Un cop formalitzades les sol·licituds i recollida tota la informació necessària, ja vam poder demanar la medicació al laboratori.

Descripció del fàrmac

L'eculizumab és un anticòs monoclonal humanitzat aprovat per l'AEMPS el 2011. El mecanisme d'acció té la missió d'inhibir la part terminal de la cascada del complement i això és possible gràcies a la unió d'una alta afinitat amb la proteïna C5, que impedeix la generació del complex C5b-9 i provoca la lisi cel·lular. Les funcions de la part proximal del complement no queden inhibides i per tant conserven les funcions d'opsonització microbiana i l'eliminació d'immunocomplex.

Per avaluar l'eficàcia del eculizumab en el tractament de l'SHU es van utilitzar les dades de 100 pacients en quatre assaigs controlats prospectius, tres, en pacients adults i adolescents (C08-002A/B, C08-003A/B y C10-004), un, en pacients pediàtrics i adolescents (C10-003) i dades de 30 pacients en un estudi retrospectiu (C09-001r).

El fàrmac va ser autoritzat en el moment en què hi va haver resultats dels dos primers estudis.

La reacció adversa més freqüent en els estudis va ser cefalea, sobretot en les primeres administracions i la reacció més greu reportada, dos casos d'infecció per *N. meningitidis*.

Un estudi amb 61 dones amb 75 embarassos va observar que eculizumab era segur i eficaç en el tractament de la hemoglobinúria paroxística nocturna, amb una taxa de supervivència fetal del 96% i una supervivència materna del 100%, amb una tolerància bona.

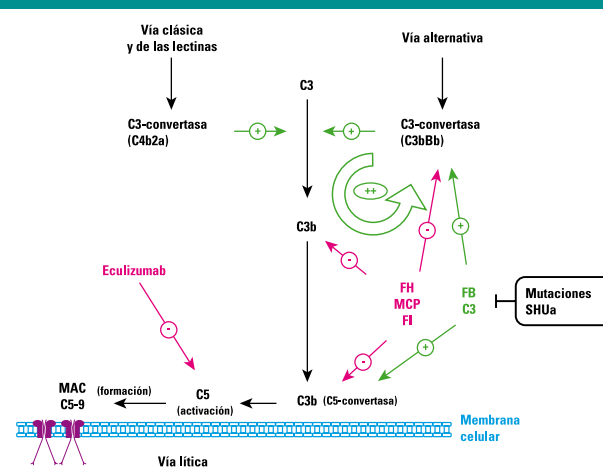
Intervenció farmacèutica

Com a responsable de compres de medicaments, el farmacèutic va demanar el fàrmac al laboratori, previ lliurament de la sol·licitud amb les dades requerides a CatSalut i un justificant de vacunació contra *N. meningitidis* al laboratori.

És important tenir en compte que, abans de començar el tractament amb eculizumab cal vacunar el pacient contra *N. meningitidis*, preferentment amb vacunes tetravalents conjugades pels serotips A, C, Y i W135, i serotip B. En cas de començar abans d'obtenir resposta de la vacuna, cal fer profilaxi antibiòtica amb cefotaxima o ceftriaxona. És imprescindible ja que a causa del mecanisme d'acció del fàrmac, la defensa del sistema immunitari queda inhibida contra bacteris encapsulats i per tant el risc d'una infecció d'aquest tipus és notable. En la població pediàtrica cal afegir la vacuna contra *H. influenzae* i neumococ.

Un cop començat el tractament, el farmacèutic valida la pauta posològica d'eculizumab que consisteix en una primera fase de quatre setmanes amb una dosi de 900 mg setmanals i posteriorment una fase de manteniment de 1200mg cada dues setmanes. Si el pacient està en tracta-

II·lustració 2. Sistema del Complement, mutacions a l'SHUa i actuació del eculizumab. Referència: Campistol et al.



ment concomitant amb plasmafèresi, intercanvi plasmàtic o infusió de plasma fresc, cal administrar una dosi addicional d'eculizumab. En cas de insuficiència renal no cal ajustar la dosi i en pacients pediàtrics la dosificació és segons el pes.

L'administració és per perfusió intravenosa de 25-45 minuts en adults i el pacient ha d'estar en observació una hora.

Durant el tractament és important monitorar-ne l'eficàcia, analitzar les diferents proves analítiques, detectar possibles signes i símptomes de MAT a més de vigilar l'aparició d'infeccions com a marcador suggestiu d'immunosupressió excessiva. És per això que el pacient ha d'estar ben informat de quin estil de vida ha de fer un cop començat el tractament per evitar al màxim possible el risc d'una infecció.

Des del moment en què el pacient del nostre cas va iniciar el tractament amb eculizumab els paràmetres analítics no van millorar fins passada una setmana ja que l'eficàcia no queda reflectida instantàniament. A partir d'aleshores, la funció renal va millorar considerablement i, tot i que amb nivells de creatinines al voltant de 2 mg/dL, el nombre de plaquetes va augmentar fins a nivells normalitzats i la hemoglobina va arribar a uns 15 g/L.

Il·lustració 3. Evolució dels paràmetres analítics del pacient: plaquetes, hemoglobina (Hb) i creatinina (Cr)

Al cap d'uns mesos, vam rebre els resultats de l'estudi genètic que arribava a la conclusió que el pacient té un canvi en l'exó 19 del gen CFH que es tradueix en una deficiència

en la proteïna FH. Això vol dir que la inhibició innata del sistema del complement no és eficaç i, per, tant està sobrepresat i per això produeix SHU.

Discussió del cas

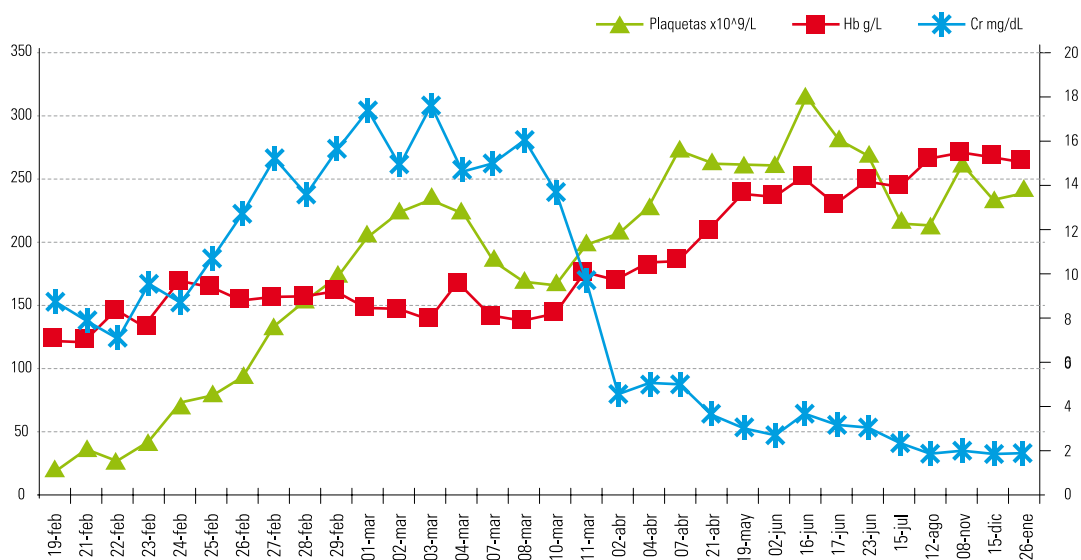
Aquest cas clínic presenta una visió general de com la síndrome hemolítica urèmica atípica pot afectar un pacient jove, sense antecedent mèdics d'interès i que apareix de forma molt abrupta.

Ha estat possible entendre la fisiopatologia de la malaltia, les causes de l'aparició i com es pot diagnosticar, un punt certament complicat, perquè molts dels símptomes són compartits amb altres entitats.

Fins fa pocs anys, el SHU era una malaltia de mal pronòstic ja que no hi havia cap tractament més enllà de les teràpies de reposició plasmàtica i al pacient només se'l podia tractar amb mesures de suport per disminuir la simptomatologia, tècniques de reposició plasmàtica o immunosupressió. Un cop introduït al ventall terapèutic l'eculizumab, la malaltia ha canviat completament d'evolució i ha permès millorar la qualitat de vida dels pacients i disminuir les complicacions derivades de la síndrome.

Tot i així, cal tenir en compte que es tracta d'una medicació immunosupressora, amb risc augmentat de produir infeccions, que a més té un impacte econòmic alt i per això alguns clínics postulen la possibilitat de discontinuar el tractament ja que permetria un estalvi econòmic important

Il·lustració 3. Evolució dels paràmetres analítics del pacient: plaquetes, hemoglobina (Hb) i creatinina (Cr)



(cost de 312.000 euros/pacient/any, aproximadament), disminuiria el risc d'infeccions i a llarg termini evitaria el possible desenvolupament d'anticossos contra el fàrmac.

D'acord amb la informació disponible fins al moment, es sap que segons la mutació que afecti el SC, la malaltia pot tenir un bon pronòstic o un de dolent si el tractament es fa discontinu. Els factors de mal pronòstic en els quals no és recomanable donar discontinuïtat al fàrmac (tot i tenir el pacient estabilitzat) són les mutacions en CFH (particularment en els exons 19 i 20). D'altra banda, la presència de mutacions en MCP, l'homozigosi per la deleció CFHR3/R1, els anticossos anti-CFH i les mutacions no identificades són factors de bon pronòstic i la discontinuïtat es podria plantejar.

És fonamental fer un estudi genètic al pacient per poder-se plantejar la discontinuïtat del tractament si el pacient està estabilitzat, tenint en compte que aquells que suspenguin necessitaran un bon control domiciliari amb tires reactivives d'orina per identificar qualsevol símptoma de reactivació d'SHU i reprendre el tractament al més aviat possible.

Fins al moment, totes les recaigudes que consten en la bibliografia s'ha aconseguit revertir-les amb èxit amb la

reintroducció del fàrmac. No obstant això, s'han de fer més estudis genètics que permetin pronosticar l'evolució del pacient en la fase de discontinuïtat.

Conclusions

EISHU és una MAT ultra rara produïda per una desregulació del sistema del complement, amb afectació de predomini renal i hematològic.

El diagnòstic es fa per exclusió d'altres fenòmens de MAT i abans de l'aprovació de l'eculizumab, el SHUa es tractava d'una malaltia crònica, amb taxes altes de recidiva i de molt mal pronòstic, amb unes taxes de mortalitat del 5-10% i una pèrdua de la funció renal de fins el 50% després d'un primer episodi.

L'eculizumab ha permès millorar el pronòstic i ha representat un avenç en el tractament de pacients que fins ara tenien una mortalitat molt elevada.

Finalment, cal tenir en compte que és un tractament crònic amb un impacte econòmic important en la sanitat i per això es treballa amb la possibilitat d'un cessament individualitzat amb l'objectiu de disminuir el risc d'infeccions, evitar les visites hospitalàries cada dues setmanes per administrar el fàrmac i obtenir un estalvi econòmic per a l'hospital.

BIBLIOGRAFIA

1. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Salardi S, Ladisa V. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. Vol. 66. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. United States; 2015. p. 172–3.
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología. 2015;5(5):421–47.
3. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood. 2006 Aug 15;108(4):1267–79.
4. Delmas Y, Loirat C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, et al. Eculizumab (ECU) in atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) with long disease duration and Chronic Kidney Disease (CKD): Sustained efficacy at 3 years. J Am Soc Nephrol. 2013;24:822A.
5. Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Oct 31.
6. Fitxa tècnica Soliris ® Alexion Pharmaceuticals. Consultada el 11/2016: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf
7. Gaber AO, Loirat C, Greenbaum LA, Babu S, Furman R, Sheerin N, et al. Eculizumab (ECU) maintains efficacy in atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) with progressing Thrombotic Microangiopathy (TMA): 3-year (Yr) update. J Am Soc Nephrol. 2013;24:822A.
8. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2015 Sep 9;373(11):1032–9.
9. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. N Engl J Med. 2013 Jun 5;368(23):2169–81.
10. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct;5(10):1844–59.
11. Rother RP, Rollins SA, Mojcić CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol. 2007 Nov;25(11):1256–64.
12. Sahutoglu T, Basturk T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E, Sevinc M, et al. Can eculizumab be discontinued in aHUS? Medicine (Baltimore). 2016 Aug;95(31):e4330.
13. Toyoda H, Wada H, Miyata T, Amano K, Kihira K, Iwamoto S, et al. Disease Recurrence After Early Discontinuation of Eculizumab in a Patient With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With Complement C3 I1157T Mutation. J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Apr;38(3):e137-9.
14. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2012 Nov;8(11):643–57.

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



SOCIETAT CATALANA
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Antoni Serra i Pàmies

(Valls, 1859 – Reus, 1929)

El personatge. Nascut en el si d'una família humil, de molt jove va treballar per poder-se pagar els estudis de Farmàcia (que va acabar als 19 anys!). A banda de la seva activitat professional, també es va dedicar a la política, com a regidor (va demanar, sense

èxit, l'ús de la llengua pròpia en les sessions de l'entitat), diputat provincial, etc. Va casar amb Maria Soler Llevat i el seu nebot, Pau Ormosa, també farmacèutic, va heretar l'oficina i els laboratoris. En les seva necrològica hi figuren les següents paraules: "tracte afable, excel·lent amic, ...la seva caritat i bones obres han estat interminables".

El farmacèutic. Establert inicialment a Valls, després va fer-ho a Reus, primer al carrer de Singles i posteriorment, a la casa Fàbregas (raval de Santa Anna). Després, amb el seu esforç va obrir uns laboratoris (finalment, en un xalet modernista a la carretera de Castellvell), aleshores uns dels millors d'Espanya en què preparà nombroses especialitats i també productes d'importants marques de l'estranger (Vial, Poulenc, Bayer, Gehe, Merck, Wander, etc.) Aquesta firma tenia una delegació a Barcelona on a banda d'algunes especialitats, també despataxaven aigües minerals d'importació (Vichy-Etat, Evian, Vittel, Perrier, etc.), oli de fetge de bacallà de Bergen, etc. A la seva mort, la firma Fàbrica de Productos Antonio Serra Pamies SA, va continuar l'activitat que s'ha mantingut fins als nostres dies.

La innovació. Serra fou un veritable emprenedor. La Primera Guerra Mundial va comportar un fort creixement del negoci. Els Laboratoris Serra preparaven algunes especialitats emblemàtiques com ara la "Enofosforina" (o *plasmogeno líquido*, en la publicitat de la qual destacava "...composició racional, basada en las modernísimas teorías de la mineralogía biológica...da a los tejidos el alimento mineral necesario a su desarrollo...son todos fosfominales y están en las mismas proporciones en que se encuentran las distintas dominantes de los plasmas), el "Formitrol" o els "Litínoides Serra" "para la elaboración de sabrosísima agua de mesa"), entre d'altres i també algunes en l'àmbit de l'alimentació infantil (Harina lacteada Serra). L'any 1911 va registrar la marca "Somatose Bayer" (preparat a base de peptones de gran èxit comercial a Europa) i el 1912, la marca *Plasmogeno* i els anys 20, va adquirir la famosa marca "Vino de Vial".

En l'àmbit polític, col·laborà amb diferents periòdics catalanistes, però destaca la seva iniciativa quan, essent president de l'Associació Catalanista, va impulsar una subscripció popular per intentar alliberar tots els nois reusencs d'anar a fer el servei militar (i així evitar que els embarquessin cap a Cuba), però no se'n va sortir i va abandonar la política.

Per saber-ne més. La Farmàcia Española LIX, 2 (1927). El Restaurador Farmacéutico LXXXIV, 17 (1929)

J. Boatella, Universitat de Barcelona



María del Carmen Brugger Romaní

(València, 1899–?)

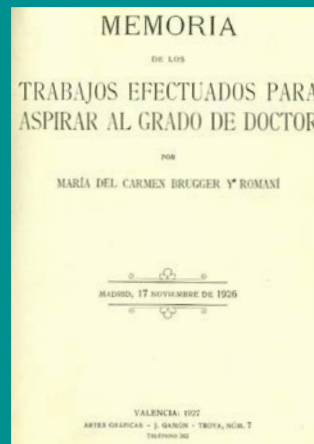
El personatge. María del Carmen Brugger va néixer en una família de la burgesia valenciana i —igual que la seua germana María dels Desemparrats— es va llicenciar i doctorar en Farmàcia en la dècada del 1920.

La farmacèutica. La llicenciatura la va estudiar a la Universitat de Barcelona amb qualificacions excel·lents. El seu nom va sortir publicat en diverses ocasions a *La Vanguardia* com a una de les poques guardonades amb matrícula d'honor entre l'estudiantat de la Universitat. En 1924, es va traslladar a Madrid per acabar els estudis i fer la tesi doctoral. En la seua joventut va tindre gran interès per l'experimentació i mai es va casar, malgrat això, va haver de renunciar a la seua carrera investigadora pels grans impediments que tenien les dones científiques de l'època, agreujats encara més per la dictadura franquista. Després de tornar a València va regentar, juntament amb la seua germana, una farmàcia al carrer Colón, un dels més cèntrics i elegants de la ciutat.

La innovació. En 1927, María del Carmen Brugger va publicar una tesi doctoral titulada "Contribución al estudio de la química analítica del flúor" (València, Artes Gráficas Gamón), dirigida pel farmacèutic José Casares Gil (1866-1961), catedràtic d'Anàlisi Química a Madrid. Anteriorment, Casares va ser catedràtic a Facultat de Farmàcia de Barcelona on va modernitzar els estudis de llicenciatura, va publicar els primers tractats i es va especialitzar en les anàlisis d'aigua. A Madrid, Casares va estar vinculat a la Junta per a Ampliació d'Estudis (JAE) i va acollir molts estudiants per a fer treballs experimentals en el seu laboratori. Les investigacions de Brugger amb el fluor van ser molt útils per realitzar noves anàlisis químiques no només en aigües minerals sinó també en animals i plantes. Brugger va desenvolupar diferents tècniques i muntatges experimentals per a comparar els resultats obtinguts amb l'escassa literatura existent. Per exemple, va mostrar que, en la química del fluor, era molt més efectiu fer servir el clorur càlcic i el clorur de plom com a reactius que no el clorur de plom. També va perfeccionar els mètodes analítics de Fresenius i de Penfield i va contribuir a consolidar, al laboratori de Casares, una nova línia d'estudis sobre anàlisis d'aliments i bromatologia.

Per saber-ne més. Magallón, C. Mujeres en las ciencias físico-químicas en España: el Instituto Nacional de Ciencias y el Instituto Nacional de Física y Química (1910–1936). *Llull [revista a Internet]*, 1997, [accés 03 de gener de 2019], 20: 529–574. Disponible a: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/836719.pdf>

I. Suay-Matallana, Universidad Miguel Hernández



VADEMECUM CULTURAL

Antoni Fabrés i Oriol Maspons al MNAC

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Dos de les properes exposicions que el Museu Nacional d'art de Catalunya organitza i produeix aquest 2019, les dedica a artistes barcelonins, **Antoni Fabrés**, pintor (Barcelona 1854 -Roma 1936), comissariada per Aitor Quiney, doctor en Història d'Art del 31 de maig al 29 de setembre i **Oriol Maspons, retrospectiva**, fotògraf (Barcelona, 1928-2013) comissariada per Cristina Zelich especialitzada en fotografia del 5 de juliol de 2019 al 12 de gener de 2020.

Antoni Fabrés i Costa, pintor i escultor, immerescudament oblidat pel pas del temps, va ser alumne de l'Escola de la Llotja de Barcelona. Als 21 anys guanya una beca d'estudis a Roma, destí de molts pintors avantatjats, i hi arriba un any després de la mort de Marià Fortuny, de qui hereta la manera minuciosa de treballar i el gust pel món orientalista, una temàtica comú i a la moda d'aquells temps.

El MNAC recupera els seus treballs i fa un recorregut biogràfic a través de peces de l'artista que destaquen per la seva professionalitat en l'art del dibuix, la pintura i

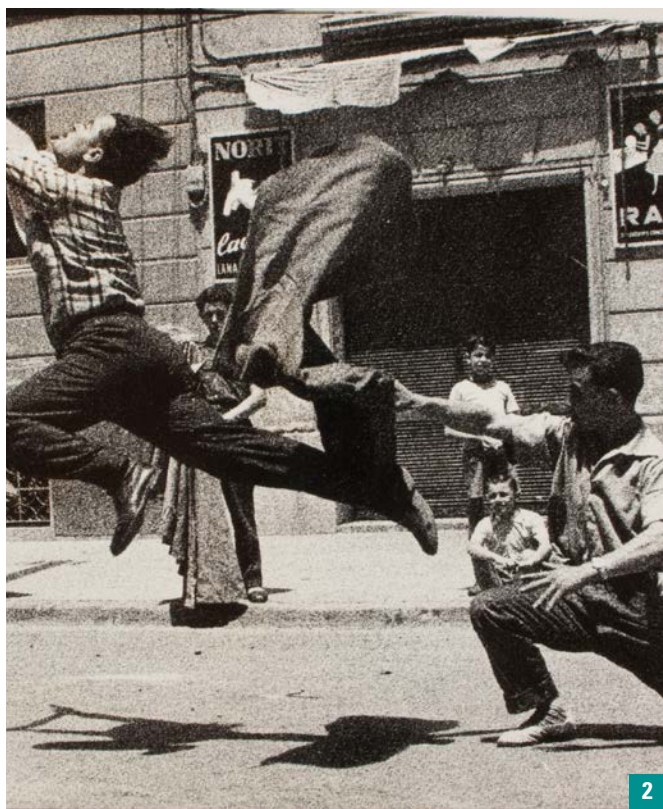
l'aquarel·la. Retrats, paisatges i interiors on queda patent l'interès que té en l'estudi de la llum i un estil que en moltes de les obres ratlla l'hiperrealisme. Fabrés s'interessa i es sensible a tot allò que l'envolta, la força que transmeten els seus personatges, especialment la mirada dels retrats, mostren a l'espectador les diferències socials que hi havia en aquell moment.

El 1926 Antoni Fabres va donar la seva obra a la Junta de Museus de Catalunya, i avui es conserva al Museu Nacional, i a l'antiga Casa del Comú, a Les Corts.

El Museu Nacional d'art de Catalunya presenta a partir del 31 de maig la primera exposició retrospectiva de gran format d'un dels fotògrafs més representatius catalans, Oriol Maspons, (1928-2013) artista reconegut per la diversitat de modalitats que abraçà per un període de quatre dècades, mestre del reportatge, retrat, moda i publicitat.

L'any 2010 Oriol Maspons va dipositar el seu fons al MNAC, i el propi museu va adquirir gràcies a la Fundació





2



3

Nando i Elsa Peretti, un conjunt de dues-centes peces molt representatives de diferents etapes del fotògraf, fet que passà a enriquir l'immens arxiu fotogràfic format per set mil fotografies d'entre els anys 50 fins a finals dels 80 i que en l'actualitat gràcies al patrocini de de l'empresa Agrolimen es realitzen treballs de documentació i digitalització.

L'any 1951, Oriol Maspons era membre de l'Agrupació Fotogràfica de Catalunya, però el seu esperit transgressor i creatiu l'allunya del món conservador abandonant la institució, Maspons, canvià el llenguatge formal fotogràfic d'Espanya, i quedà palesa la seva disconformitat amb un article que escriu "Salonisme", una dura crítica del món convencional fotogràfic que publica la revista *Arte Fotográfico* el 1957.

A París on es trasllada el 1955, freqüenta ambients fotogràfics i coneix a fotògrafs com Brassai, Cartier Bresson i Doisneau, els fa entrevistes que es publiquen a *Art Fotogràfic*, fet que permet la divulgació en l'estat espanyol i es conegui la creació fotogràfica estrangera. És fonamental la seva participació al grup Afal de Almería i quan torna a Barcelona el 1958 s'associa amb Julio Ubiña i es professionalitza. Va treballar per a les principals revistes de l'època, com *La Gaceta Ilustrada*, *Destino*, *Quaderns d'Arquitectura i Urbanisme*, *L'Oeil*, *Paris-Match*, *Boccaccio*, *Expression*, *Elle*. La relació amb la Esther Tusquets el qual els unia una gran amistat fa que des de els inicis participes amb la creació de l'editorial Lumen de la col·lecció *Palabra i Imagen*, on fotografia i text es tractaven amb igualtat. El 1961 publicaria el seu primer d'un seguit de llibres, *La caza de la perdiz roja*, amb textos de Miguel Delibes.

A finals dels anys 60 Maspons forma part a del grup anomenat *gauche divine* a Barcelona, joves intel·lectuals i artistes, models, cineastes, escriptors i arquitectes que es rebel·len contra la cultura oficial franquista.

Dues grans exposicions que ens mostra el MNAC de dos artistes catalans excepcionals i que no ens podem perdre!

1. **Antoni Fabrès. *Repòs del guerrero / Reposo del guerrero*. 1878 Barcelona,** Museu Nacional d'Art de Catalunya
2. **Oriol Maspons i Julio Ubiña. *Toreig de Saló / Toreo de salón*. 1962 Barcelona,** Museu Nacional d'Art de Catalunya
3. **Antoni Fabrès. *La boja / La loca*. Entre 1907-1910 Barcelona,** Museu Nacional d'Art de Catalunya

AQUÍ RECOLLIM ALIMENTS



COL-LABORA DONANT ALIMENTS A
www.bancdelsaliments.org

**EL BANC DELS ALIMENTS DE BARCELONA AJUDA QUE
LES PERSONES QUE HO NECESSITIN PUGUIN ACCEDIR A
UNA ALIMENTACIÓ SUFICIENT, SEGURA I SALUDABLE.**

