# CIRCULAR FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA
VOL. 76 Nº 2 SEGON QUADRIMESTRE 2018

## FARMACOTERÀPIA

**Brivaracetam, antiepilèptic nou de segona línia**

## CASOS CLÍNICS

**Creutzfeldt-Jakob, malaltia de difícil gestió i diagnòstic**

## CASOS CLÍNICS

**Pacient geriàtric fràgil, punt de mira de la conciliació de la medicació**

FUNDACIÓ
**BANC DELS ALIMENTS**
BARCELONA

# ho donem tot
# contra la fam d'aquí

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

**www.bancdelsaliments.org**

# SUMARI

## Editorial 4
T. Casasín

## Farmacoteràpia

**REVISIÓ D'UN ANTIEPILÈPTIC NOU, EL BRIVARACETAM** 5
M. Ronda, R. Juvany, M. González, J. Llop, M. Falip, R. Jodar

**VALSARTAN-SACUBITRIL: UN FÀRMAC NOU CONTRA LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA** 11
L. Vega, E. Díaz-Munío, N. Carrasco, A. Figueras, T. Casasín

## Casos Clínics

**HEMODIAFILTRACIÓ VENOVENOSA CONTÍNUA (HDFVVC) EN EL CONTEXT D'UN PACIENT CRÍTIC AMB FASCITIS NECROTIZANT** 15
A. Arévalo, B. García, P. Lalueza

**MALALTIA DE CREUTZFELDT-JAKOB QUE COMENÇA AMB CLÍNICA DE DEPRESSIÓ CATATÒNICA** 19
O. Rovira

**ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT DE L'HEPATITIS C, A PROPÒSIT DE TRES CASOS** 23
V. Aguilera, M. Masip

**PACIENT GERIÀTRIC FRÀGIL** 27
M. Martín, P. López, M. Vuelta

## Salut Pública

**BROT DE SALMONEL·LOSI CAUSAT PER SALMONEL·LA AGONA A FRANÇA EL 2017** 33
F. Parrilla

## Farmacèutics Innovadors 41
J. Boatella

## Vademecum Cultural 42
M. Ramoneda


Vol. 76, núm. 2, maig-agost 2018
**Director i Director científic:** Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** Francesc Llambí Mateos, Guillermo Bagaria de Casanova, Aina Surroca Rebés, Josep Manel Llop Talaverón, Marta Amat Flinch, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Marta Alcalde Matarranz, Ana Maria Culleré Córdoba, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, Josep Allué Creus, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Disseny i maquetació:** El Metropost S.L. www.elmetropost.com
La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament tots els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

**Circular Farmacèutica** és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona num. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q0866002I.
Qualsevol persona que accedeix a aquesta web accepta les condicions d'ús i les prohibicions que es descriuen a continuació i es compromet a no fer res que pugui produir alteració o malmetre'n el funcionament normal.
El Col·legi és propietari del software i disseny gràfic de la revista, n'exerceix els drets d'edició, i és titular dels drets d'explotació dels articles dels autors i de les gràfiques, taules, fotografies, imatges i dibuixos que aquests puguin incorporar.
Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular.
El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten.
Tampoc garanteix que la web estigui lliure de virus informàtics i no es fa responsable dels danys i perjudicis en els sistemes informàtics per anomalies de funcionament per causes alienes a la seva voluntat, fortuïtes o de força major.
El Col·legi es reserva el dret de fer les modificacions de continguts, estructura, condicions d'accés i qualsevol altra de qualsevol índole sense avis previ.
El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de terceres persones.
L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

# Editorial

**Tomàs Casasín i Edo**

Vivim en una societat que canvia contínuament en tots els sentits, on les coses passen de forma extremadament i exageradament ràpida. Igual que la vida.

Qui ens havia de dir fa deu anys que, en només cinc, pràcticament acabaríem guarint tots els pacients afectats del virus de l'hepatitis C després de vuit setmanes de tractament? o que la major part dels nous principis actius rellevants en els darrers anys són medicaments biològics, com a resultat d'un procés de fabricació complex a partir de tècniques de biotecnologia (r-DNA, expressió gènica controlada, mètodes basats en anticossos, etc.)?

Els canvis socioculturals, demogràfics i econòmics han modificat el perfil de les persones que viuen en el nostre entorn i han fet augmentar enormement els anys d'esperança de vida però no sempre els anys de vida en bona salut. Així, no és estrany que les persones que viuen en centres residencials presentin un grau de dependència més alt i un perfil clínic més complex comparat amb aquelles que viuen al seu domicili.

Una de les conseqüències directes del perfil clínic de les persones que viuen en residències és la prevalença elevada de malalties cròniques, factor que va associat a un més gran consum de fàrmacs i, per tant, a un increment dels problemes relacionats amb l'ús i a la mateixa polimedicació. Com tots sabem, com més medicaments prenem, més risc de reaccions adverses, d'interaccions farmacèutiques, de prescripció en cascada, de baixa adherència al tractament tenim, circumstància que representa un problema sanitari greu.

L'única manera de poder millorar aquest ús racional del medicament, aspiració molt lloable i comprensible, però també molt difícil d'aconseguir, passa per oferir una atenció integral i integrada, sanitària i social com ja fan en certes fases pilot del nostre entorn. Aquest nou model sanitari ha de tenir com a objectiu prioritari garantir una visió integrada del pla terapèutic de la persona i incorporar el rol del farmacèutic expert al circuit de l'atenció sanitària de les residències geriàtriques per oferir coherència i homogeneïtat a la prestació del servei farmacèutic, respectar i promoure l'autonomia dels centres i dels territoris per adaptar-se a la seva realitat, a les seves necessitats i a l'estructura territorial.

Aquesta aposta professional ha de ser nova i capaç d'oferir uns serveis farmacèutics valuosos i servir per millorar el pla farmacoterapèutic del pacient, incrementar la seguretat del tractament i facilitar-ne el compliment dintre del sistema sanitari actual de les residències geriàtriques.

## FARMACOTERÀPIA

# Revisió d'un antiepilèptic nou, el brivaracetam

**M. Ronda,** farmacèutica resident, Hospital Universitari de Bellvitge
**R. Juvany,** farmacèutica especialista. Hospital Universitari de Bellvitge
**M. González,** farmacèutica resident. Hospital Universitari de Bellvitge
**J. Llop,** cap clínic, Hospital Universitari de Bellvitge
**M. Falip,** metgessa especialista en Neurologia, Hospital Universitari de Bellvitge
**R. Jodar,** cap de servei, Hospital Universitari de Bellvitge

L'epilèpsia és una disfunció neurològica episòdica, estereotipada, espontàniament recurrent, producte de la descàrrega hipersincrònica i patològica de les neurones. La manifestació clínica principal són les crisis epilèptiques, que podem definir com la presència esporàdica de símpto- mes o signes derivats de l'activitat anormal, excessiva i sin- crònica del sistema nerviós central (SNC)[1].

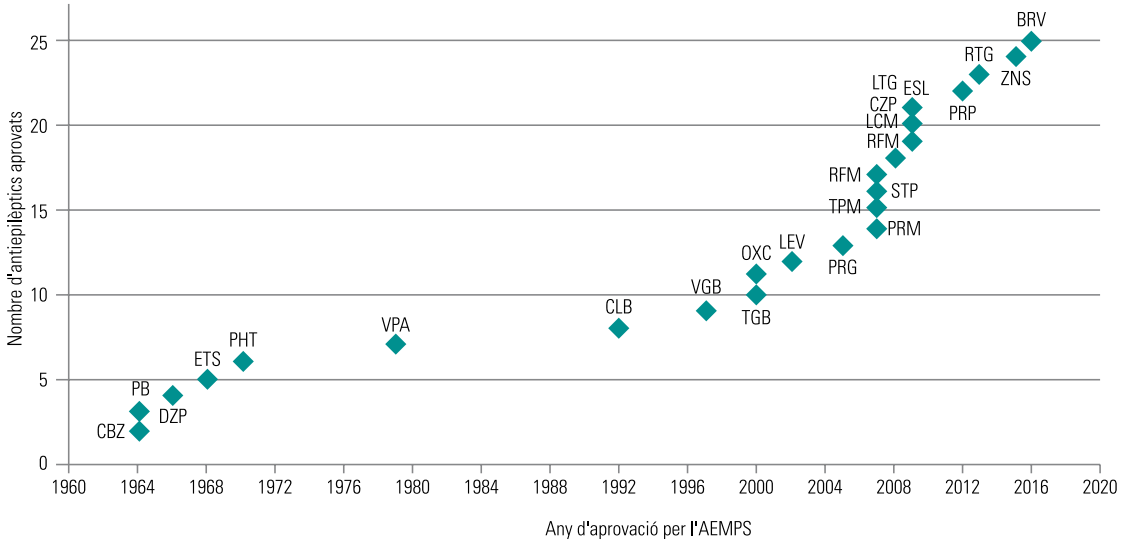
En el món, aquesta malaltia afecta aproximadament 50 milions de persones[2]. Els pacients amb epilèpsia es poden classificar en tres grups de població: a) aquells que aconsegueixen una remissió espontània, b) aquells que aconsegueixen una remissió gràcies al tractament i c) aquells en què la crisi epilèptica és persistent tot i seguir el millor tractament antiepilèptic[3].

Segons la Organització Mundial de la Salut (OMS) el 70-75% de persones amb epilèpsia responen al tractament[4,5] fet que determina que una quantitat no menyspreable de pacients tinguin epilèpsies refractàries no controlables amb tractament farmacològic. La farmacoresistència es defi- neix com un control poc satisfactori de les crisis després d'haver utilitzat dos fàrmacs diferents a dosi adequades almenys durant 2 anys de tractament[5,6]. Altres possibles teràpies pel control de la malaltia refractària podrien ser tècniques quirúrgiques, adhesió a dietes cetogèniques o tècniques d'estimulació cerebral[5].

En els últims anys s'han comercialitzat nous fàrmacs antiepilèptics (NAE) orientats a cobrir el buit terapèutic en què viuen els pacients amb epilèpsies farmacoresistents. S'han incorporat al arsenal terapèutic NAEs amb millor perfil de tolerància que facilita l'adherència i en millora l'efectivitat ja que produeix menys reaccions adverses[5,7].

El brivaracetam és un dels NAE d'ampli espectre de comercialització més recent (l'any 2016)[8]. Pertany a la mateixa família que el levetiracetam, comercialitzat uns 16

**Figura 1. Any d'aprovació dels antiepilèptics per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).**




**PB:** Fenobarbital (aprovat al 1922, outlier descartat)
**CBZ:** Carbamazepina;
**DZP:** Diazepam
**ETS:** Etosuximida
**PHT:** Fenitoïna
**VPA:** Valproic
**CLB:** Clobazam
**VGB:** Vigabatrina
**TGB:** Tiagabina
**OXC:** Oxcarbazepina
**PRG:** Pregabalina
**PRM:** Primidona
**TPM:** Topiramat
**STP:** Estiripentol
**RFM:** Rufinamida
**LCM:** Lacosamida
**CZP:** Clonazepam
**LTG:** Lamotrigina
**ESL:** Eslicarbazepina;
**PRP:** Perampanel
**RTG:** Retigabina
**ZNS:** Zonisamida
**BRV:** Brivaracetam.

anys abans(any 2000)[9]. La figura 1 detalla com ha evolucionat la comercialització d'antiepilèptics a Espanya segons la data d'autorització de l'AEMPS.

## Objectiu

L'objectiu d'aquest treball és revisar la situació actual de brivaracetam comparat amb levetiracetam en el tractament de l'epilèpsia sobre la base a l'evidència científica disponible.

## Mecanisme d'acció

El levetiracetam i el brivaracetam són fàrmacs derivats de la pirrolidona[10,11]. Inhibeixen parcialment les corrents de calci de tipus N, que són canals dependents de voltatge anomenats com a lents perquè necessiten grans despolaritzacions per activar-se. Actuen a nivell central amb tres funcions bàsiques: 1) estabilitzar aquests corrents intraneuronals, 2) invertir parcialment la reducció dels corrents de γ-acetil glutàmic àcid (GABA) i glicina induïdes per zinc i molècules conegudes com β-cabolines i 3) unir-se a la proteïna 2A de les vesícules sinàptiques (SV2A), una glicoproteïna transmembrana presinàptica de neurones i cèl·lules endocrines. Tot i que encara no se sap el paper exacte d'aquesta proteïna, s'ha vist que modula l'exocitosi de neurotransmissors calcidependents[12].

El mecanisme d'acció exacte d'aquests fàrmacs és desconegut. Brivaracetam presenta major selectivitat i afinitat per la proteïna SV2A, entre 15 i 30 vegades superior al levetiracetam; i s'ha teoritzat una correlació entre l'afinitat a aquesta proteïna i la potencia anticonvulsiva (13). S'ha provat que a concentracions molt superiors a la dosi estàndard, no s'uneix a cap més receptor que el SV2A, per tant podem dir que és altament selectiu[11].

## Indicacions i dosis aprovades

Les indicacions que ha aprovat les diferents agències reguladores les detalla la taula 1 i es basen en assaigs pivots de fase III en pacients adults amb epilèpsia focal d'inici parcial, doble cec, multicèntric i controlat amb placebo[14–16]. Les dosis recomanades les resumeixen la taula 2[9,17–19].

## Farmacocinètica i ajusts de dosis en situacions especials

Les característiques farmacocinètiques de levetiracetam i brivaracetam les descriu la taula 3 (Taula 3)[2,20]. Ambdós fàrmacs presenten un perfil farmacocinètic lineal, independent del temps, i una biodisponibilitat oral del 100%, factor que possiblilita la interacambiabilitat de les formulacións dels dos fàrmacs[2,21].

La principal diferència farmacocinètica s'observa en la fase de metabolisme. Brivaracetam es metabolitza extensament a nivell hepàtic en el citocrom CYP-450, exactament mitjançant les isoformesdel CYP450: 2C19 i 2C9, i només el 10% de la dosi s'excreta de forma inalterada per orina. En canvi, el levetiracetam s'excreta un 70% inalterat per l'orina i el seu metabolisme hepàtic és molt reduït.

Pel que fa al monitoratge dels nivells plasmàtics del fàrmac, per un control òptim de les convulsions en el tractament amb levetiracetam en monoteràpia, s'han suggerit nivells sèrics predosi de 12-46 mg/L22. D'altra banda encara no se n'ha establert el rang de concentracions terapèuti-

**Taula 1. Indicacions aprovades de brivaracetam i levetiracetam per les diferents agències reguladores.**

| Indicació | EMA | FDA | AEMPS |
|---|---|---|---|
| Monoteràpia en el tractament de les crisis d'inici parcial amb o sense generalització secundària en pacients ≥ 16 anys diagnosticats d'epilèpsia | L | - | L |
| Politeràpia en el tractament de les crisis d'inici parcial amb o sense generalització secundària en pacients ≥ 1 mes d'edat amb epilèpsia | L | L | L |
| Politeràpia en el tractament de les crisis d'inici parcial amb o sense generalització secundària en pacients ≥ 16 anys d'edat amb epilèpsia | B | B | B |
| Politeràpia en el tractament de les crisis mioclòniques, tractament d'epilèpsies amb mioclonies en pacients ≥ 12 anys amb epilèpsia mioclònica juvenil | L | L | L |
| Politeràpia en el tractament de les crisis tonicoclòniques generalitzades primàries en pacients ≥ 12 anys amb epilèpsia generalitzada idiopàtica | L | L | L |

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; L: Levetiracetam; B: Brivaracetam.

**Taula 2. Dosis recomanades de levetiracetam i brivaracetam segons indicació. $D_0$: Dosis inicial; $D_{màx}$: Dosis màxima.**

| | | Levetiracetam | Brivaracetam |
|---|---|---|---|
| **Monoteràpia** | Tractament de les crisis d'inici parcial amb o sense generalització secundària | $D_0$= 250mg/12h<br>$D_{màx}$=1500mg/12h | - |
| **Teràpia concomitant** | Tractament de les crisis d'inici parcial amb o sense generalització secundària | $D_0$= 500mg/12h<br>$D_{màx}$= 1500mg/12h | $D_0$= 25 - 50 mg/12h<br>$D_{màx}$= 100mg/12h |
| | Tractament de les crisis mioclòniques de l'epilèpsia mioclònica juvenil | $D_0$= 500mg/12h<br>$D_{màx}$= 1500mg/12h | - |
| | Tractament de les crisis tonicoclòniques generalitzades primàries de l'epilèpsia Generalitzada Idiopàtica | $D_0$= 500mg/12h<br>$D_{màx}$= 1500mg/12h | - |

ques del brivaracetam[23].

### Insuficiència renal

El levetiracetam necessita ajust de dosi en insu- ficiència renal ja que s'ha comprovat que l'eliminació via renal disminueix mitjançant una relació lineal amb la depuració de creatinina[24].

Segons la fitxa tècnica els ajusts s'ha de fer se- gons el filtrat glomerular renal (FGR). En pacients adults es recomana que si el FGR està entre 50 i 79 mL/min la dosi ha de ser de 500 - 1000 mg/12h, per FGR entre 30 i 49 mL/min els ajusts han de ser entre les dosis de 250 i 750 mg/12h, si la funció renal està per sota de 30 mL/ min ajustarem a dosi de 250 – 500 mg /12h i si el pacient requereix tècniques de reemplaçament renal intermitent es recomana una dosi de càrrega de 750 mg i una dosi de manteniment d'entre 500 - 1000 mg/24h més un suple- ment de la dosi de 250 – 500 mg després de cada sessió de diàlisi17. Si la tècnica de depuració renal és contínua, l'eliminació depèn del filtre que s'utilitzi, i caldrà monitorar les concentracions plasmàtiques dels pacients[23,25].

Brivaracetam no requereix ajustos de dosi en pacients amb insuficiència renal[26,27]

### Insuficiència hepàtica

Levetiracetam no requereix ajustar en cap grau d'insuficiència hepàtica, fins i tot en pacients amb cirrosi hepàtica de qualsevol grau[28].

En el cas del brivaracetam, la insuficiència hepàtica disminueix la depuració un 25-35% i perllonga la semivida a 14-17h[14], per tant, cal començar el tractament amb 50 mg al dia i reduir la dosi màxima diària a 150mg/dia dividits en dues preses18.

### Pacients d'edat avançada

La dosificació és la mateixa que en pacients joves tant en levetiracetam com en brivaracetam[17]. Tres assajos pivotals de brivaracetam, els pacients amb edat compreses entre 65 i 80 anys tingueren una eficàcia comparada als subjectes més joves i demostraren la no necessitat d'ajustar dosis[15,16,29–31].

En aquesta població és important mantenir una vigilància estricta per aconseguir una dosificació eficaç i segura, no sols perquè aquests pacients són considerats insuficients renals ja que la depuració es deteriora amb l'edat, sinó també perquè la incidència d'epilèpsia de nova aparició és més gran entre els adults d'edat avançada[24].

### Efectes adversos

Al 2011, *Meador et al* van fer un estudi randomitzat, doble cec, controlat amb placebo que comparava levetiracetam i brivaracetam en voluntaris sans (n=16) i demostrava que els efectes adversos més comuns es produïen a nivell de l'SNC i que eren comparables entre els dos antiepilèptics. Els efectes adversos més freqüents en brivaracetam són la somnolència (33,3%), el mareig (5,6%) i els desordres psiquiàtrics (11,1%), mentre que en levetiracetam són més freqüents la somnolència (40%), el mareig (15%) i la fatiga i la cefalea (5%)[32].

Sobre la base dels assaigs pivotals del brivaracetam i d'un assaig postcomerciatlització del levetiracetam, els efectes adversos d'ambdós fàrmacs són comparables la majoria dels casos, excepte en les infeccions a nivell respiratori i urològic, insomni i depressió, en què el brivaracetam presenta una taxa significativament superior d'efectes adversos. Per altra banda, la fatiga és significativament major en el cas del levetiracetam[15,19,33].

*Toledo et al* van realitzar un estudi postcomercialització de tractament amb brivaracetam a llarg termini

**Taula 3. Propietats farmacocinètiques.**

| | | LEVETIRACETAM | BRIVARACETAM |
|---|---|---|---|
| Biodisponibilitat absoluta | | > 95% | 100 % |
| Ka | | 2,44 $h^{-1}$ | 1,84 $h^{-1}$ |
| $t_{màx}$ | sense aliments | 0,5 – 1 h | 1 h |
| | amb aliments | 2 h | 3 h |
| UPP | | < 10% | < 20% |
| Vd | | 0,5 – 0,7 L/kg | 0,5 L/kg |
| Metabolisme hepàtic | | Reduït<br>Hidròlisi per esterasa plasmàtica | Estens<br>Oxidació per CYP2C19 i CYP2C9 |
| Metabòlits actius | | No | No |
| Excreció renal | | 2/3 com a fàrmac actiu, 1/3 com a metabòlit inactiu | < 10% inalterat |
| $t_{1/2}$ | | 7 h | 9 h |

Ka: Constant d'absorció; $t_{màx}$: temps que tarda el fàrmac en assolir concentracions plasmàtiques màximes; UPP: unió a proteïnes plasmàtiques; Vd: volum de distribució; CYP: Citocrom P450; $t_{1/2}$: temps en què la concentració del fàrmac en plasma es redueix a la meitat; 1 Permeabilitat mesurada *in vivo* en rosegadors i extrapolada per un model farmacocinètic[2,26].

mitjançant el que es realitza un seguiment durant un període de temps d'aproximadament 8 anys i un a total de 2.186 pacients per determinar-ne la seguretat a llarg termini. Aquest estudi descriu que el 12% dels pacients van discontinuar el tractament antiepilèptic a causa de reaccions adverses i que un 4'3% van tenir efectes adversos greus. Entre els efectes adversos més freqüents hi ha: convulsions i status epilèptic (3'5%), pneumònia (0'5%), ideacions suïcides i intents de suïcidi (1%) i caigudes per somnolència (0'5%)[34], dades que concorden amb altres estudis postcomercialització com el de *Ben-Menachem et al*[35] o el de *Steining et al*[36].

## Interaccions

Gairebé no s'han descrit interaccions clínicament rellevants per levetiracetam i brivaracetam, fet que represen- ta un avantatge comparat amb els antiepilèptics clàssics[22,37]. Si que s'ha descrit interacció entre brivaracetam i rifampicina amb una disminució de la dosi del brivarace- tam del 45%[38]. Per altra banda, dosis supraterapèutiques de brivaracetam actuarien inhibint el metabolisme de la fe- nitoïna, a dosis de 40 mg dia, disminuiria un 20%[39].

## Que aporta brivaracetam amb relació a levetiracetam?

La distribució ràpida al cervell és un requisit indispensable per als antiepilèptics utilitzats per tractar les crisis epilèptiques agudes. Els estudis preclínics demostren que el principi d'acció de brivaracetam és més ràpid que el de levetiracetam[40]. S'ha vist que el pic d'activitat farmacològica de brivaracetam coincideix amb els nivells plasmàtics màxims després d'una dosi oral del fàrmac. En canvi, la màxima activitat de levetiracetam es produeix 1h després d'assolir la Cmàx. Aquesta propietat es deu a la elevada lipofília de brivaracetam, que li permet una penetració cerebral més ràpida raó per la qual podria resultar beneficiós en el tractament de les crisis agudes. Tot i així, encara no tenim les dades clíniques que confirmarien el potencial benefici en aquesta indicació[26,41].

Brivaracetam no és substrat de les proteïnes transportadores de membrana MDR1, MRP2 i MPP2. Aquestes proteïnes estan sobreexpressades en pacients amb epilèpsies multiresistents, per tant també podria suposar un avantatge terapèutic en aquests casos[42].

La combinació de levetiracetam i brivaracetam no augmentava significativament l'eficàcia del tractament, per això no se'n recomana l'ús en combinació[15,43,44]. La dosi de 200mg al dia de brivaracetam té estudis limitats no provats més de 24 mesos, per tant, tot i la teoria que defensa que podria ser beneficiós en pacients refractaris a levetiracetam en dosis més elevades, caldria fer més estudis de toxicitat a llarg termini amb dosis altes de brivaracetam[34].

En pacients prèviament tractats amb levetiracetam, la resposta a brivaracetam podria ser inferior en comparació amb els pacients no exposats, de manera que podria ser necessari utilitzar el brivaracetam a dosis de 200mg al dia[2,3].

Les agències reguladores consideren el fàrmac segur i ben tolerat pel fet que la major part dels efectes adversos són de caràcter lleu o moderat[45,46].

En general, la utilització dels NAE va associada a un risc d'ideacions suïcides, i aquesta és una de les grans preocupacions en pacients amb epilèpsia. El brivaracetam presenta una taxa d'ideacions suïcides pròxima al 2% re- lacionades amb la dosi. No obstant això, la incidèn- cia d'aquest efecte advers cau dins del rang de normalitat establert pels estudis epidemiològics en pacients tractats amb NAE, que és de 4,8%.Tot i així és un efecte advers important, i com a tal l'EMA ha proposat un pla de gestió de riscos en el qual inclou la completa informació a pacients, familiars i cuidadors davant de l'aparició de qualsevol signe o símptoma de depressió[47].

## Conclusions

Brivaracetam es presenta com una alternativa terapèutica en pacients amb epilèpsia refractària. Tot i que en el perfil d'eficàcia i seguretat es considera similar a levetiracetam, brivaracetam podria tenir un paper rellevant en pacients amb disfunció renal i bona funció hepàtica. No es recoma- na la combinació amb levetiracetam, ni tampoc l'inici de brivaracetam com a primera opció després d'haver fet trac- tament previ amb levetiracetam, si bé en aquest últim cas seria possible utilitzar-lo a les dosis de manteniment màxi- mes. Es requereixen més estudis postcomercialització per demostrar l'eficàcia i la seguretat a llarg termini amb les diferents dosificacions recomanades per ser utilitzades en la pràctica clínica.

## BIBLIOGRAFIA


1. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Neurología [Internet]. 2016;31(2):121–9. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485314000103
2. Klein P, Diaz A, Gasalla T, Whitesides J. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. Clin Pharmacol Adv Appl [Internet]. 2018;10:1–22. Available from: https://www.dovepress.com/a-review-of-the-pharmacology-and-clinical-efficacy-of-brivaracetam-peer-reviewed-article-CPAA
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de brivaracetam (Briviact®) en epilepsia. Madrid; 2017.
4. OMS. Epilepsia. In: Epilepsia [Internet]. 2018. p. 22. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/
5. Guerreiro CM. Epilepsy: Is there hope? Indian J Med Res [Internet]. 2016;144(5):657. Available from: http://www.ijmr.org.in/text.asp?2016/144/5/657/203446
6. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. N Engl J Med [Internet]. 2011 Sep 8;365(10):919–26. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1004418
7. Yates SL, Fakhoury T, Liang W, Eckhardt K, Borghs S, D'Souza J. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. Epilepsy Behav. 2015 Nov;52:165–8.
8. Markham A. Brivaracetam: First Global Approval. Drugs [Internet]. 2016;76(4):517–22. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s40265-016-0555-6
9. EMA. Keppra, INN-levetiracetam. 2013.
10. Schulze-Bonhage A. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2011;12(12):1959–66. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2011.591380
11. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: Relationship to anti-convulsant properties. Eur J Pharmacol [Internet]. 2011;664(1–3):36–44. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299911004833
12. Strzelczyk A, Steinig I, Klein KM, Willems LM, Knake S, Rosenow F, et al. Brivaracetam zur Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien. Nervenarzt [Internet]. 2016;87(10):1086–93. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00115-016-0163-4
13. Sanon NT, Gagné J, Wolf DC, Aboulamer S, Bosoi CM, Simard A, et al. Favorable adverse effect profile of brivaracetam vs levetiracetam in a preclinical model. Epilepsy Behav [Internet]. 2018;79:117–25. Available from: https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.019
14. trzelczyk A, Klein KM, Willems LM, Rosenow F, Bauer S. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 2016;9(5):637–45. Available from: http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierj20
15. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia [Internet]. 2014 Jan;55(1):57–66. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12433
16. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia [Internet]. 2015 Dec;56(12):1890–8. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13212
17. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica Levetiracetam. 2015.
18. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica Brivaracetam.
19. Bay-mattawa N, Area SP. EPAR Briviact. Vol. 44, Food and Drug Administration. 2015.
20. Schoemaker R, Wade JR, Stockis A. Brivaracetam Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling in Adult Subjects With Partial-Onset Seizures. J Clin Pharmacol [Internet]. 2016 Dec;56(12):1591–602. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.761
21. AEMPS. Ficha técnica levetiracetam. 2015.
22. Rhee S, Shin J-W, Lee S, Moon J, Kim T-J, Jung K-Y, et al. Population pharmacokinetics and dose-response relationship of levetiracetam in adult patients with epilepsy. Epilepsy Res [Internet]. 2017 May;132:8–14. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121116303977
23. Smetana KS, Cook AM, Bastin MLT, Oyler DR. Antiepileptic dosing for critically ill adult patients receiving renal replacement therapy. J Crit Care [Internet]. 2016;36:116–24. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.023
24. Yamamoto J, Toublanc N, Kumagai Y, Stockis A. Levetiracetam Pharmacokinetics in Japanese Subjects with Renal Impairment. Clin Drug Investig [Internet]. 2014 Nov 14;34(11):819–28. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s40261-014-0237-7
25. Mahmoud SH. Antiepileptic Drug Removal by Continuous Renal Replacement Therapy: A Review of the Literature. Clin Drug Investig [Internet]. 2017;37(1):7–23. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s40261-016-0457-0
26. Nicolas J-M, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat

D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. Epilepsia [Internet]. 2016;57(2):201–9. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13267

27. Informe de Posicionamiento Terapéutico de brivaracetam (Briviact®) en epilepsia.
28. Brockmoller J, Thomse T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): Characterization by dynamic liver function tests. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2005 Jun;77(6):529–41. Available from: http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2005.02.003
29. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia [Internet]. 2014;55(1):47–56. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12432
30. Kälviäinen R, Genton P, Andermann E, Andermann F, Magaudda A, Frucht SJ, et al. Brivaracetam in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): Results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Epilepsia [Internet]. 2016;57(2):210–21. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13275
31. Brandt C, May TW, Bien CG. Brivaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy : the current evidence base. Ther Adv Neurol Disord Rev. 2016;9(6):474–82.
32. Meador KJ, Gevins A, Leese PT, Otoul C, Loring DW. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. Epilepsia [Internet]. 2011 Sep 30;52(2):264–72. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2010.02746.x
33. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: A more detailed look. Int J Neurosci. 2014;124(9):627–34.
34. Toledo M, Whitesides J, Schiemann J, Johnson ME, Eckhardt K, McDonough B, et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. Epilepsia. 2016;57(7):1139–51.
35. Ben-Menachem E, MameniškienėR, Quarato PP, Klein P, Gamage J, Schiemann J, et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. Neurology [Internet]. 2016;87(3):314–23. Available from: http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000002864
36. Steinig I, von Podewils F, Möddel G, Bauer S, Klein KM, Paule E, et al. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. Epilepsia [Internet]. 2017 Jul;58(7):1208–16. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13768
37. Sargentini-Maier ML, Espie P, Coquette A, Stockis A. Pharmacokinetics and Metabolism of 14 C-Brivaracetam , a Novel SV2A Ligand , in Healthy Subjects. Drug Metab Dispos. 2008;36(1):36–45.
38. Stockis A, Watanabe S, Scheen AJ, Tytgat D, Gerin B, Rosa M, et al. Effect of Rifampin on the Disposition of Brivaracetam in Human Subjects : Further Insights into Brivaracetam Hydrolysis. Drug Metab Dispos. 2016;44:792–9.
39. Moseley B, Jean-Marie N, Yeo K, Chanteux H, Rosa M, Watanabe S, et al. The effect of brivaracetam on the pharmacokinectis of phenytoin: in vivo, in vitro and modeling studies. In: American Epilepsy Society 70th Annual Meeting. Houston, TX; 2016. p. 1.
40. Therapeutic Goods Administration. AusPAR Attachment 2 Extract from the Clinical Evaluation Report for valganciclovir Proprietary Product Name : Valcyte Sponsor : Roche Products Pty Ltd. 2014;(October).
41. Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2017 Mar;Volume11:643–57. Available from: https://www.dovepress.com/new-developments-in-the-management-of-partial-onset-epilepsy-role-of-b-peer-reviewed-article-DDDT
42. Hugues C, Kervyn S, Gerin B, Latour N, Stockis A, Nicolas J-M. In Vitro Pharmacokinetic Profile of Brivaracetam (BRV) Reveals Low Risk of Drug-Drug Interaction (DDI) and Unrestricted Brain Permeability. Neurology. 2015;84(14):4.276.
43. Brandt C, May TW, Bien CG. Brivaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: the current evidence base. Ther Adv Neurol Disord [Internet]. 2016 Nov 16;9(6):474–82. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756285616665564
44. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia. 2015;
45. EMA. Informe EPAR everolimus - extenso. EMEA/H/C/001038/II/0048 2016 p. 80.
46. Terap IDEP, League I, Epilepsy A, Espa E, Espa S, Europea A. Informe de Posicionamiento Terapéutico de brivaracetam (Briviact®) en epilepsia. 2017.
47. EMA. Summary of the risk management plan (RMP) for Briviact (brivaracetam) [Internet]. 2014 p. 1–5. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003746/WC500177381.pdf

FARMACOTERÀPIA

# Valsartan-sacubitril, un fàrmac nou contra la insuficiència cardíaca

**L. Vega,** estudiant de farmàcia en practiques tutelades, Hospital de Viladecans
**E. Díaz-Munío,** servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans
**N. Carrasco,** servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans
**A. Figueras,** servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans
**T. Casasín,** servei de Farmàcia, Hospital de Viladecans

La insuficiència cardíaca (IC)[1] és una síndrome clínica caracteritzada per símptomes típics com dispnea, inflamació dels turmells, fatiga, etc. que entre altres pot anar acompanyada de signes com pressió venosa elevada, crepitacions pulmonars i edema perifèric. Aquesta patologia està causada per una anomalia cardíaca que pot ser estructural o funcional i provocar una disminució de la capacitat del cor de bombejar sang o bé una elevació de les pressions intracardíaques en situació de repòs o estrès[2,3].

**Taula 1. Símptomes i signes típics de la insuficiència cardíaca**

| SÍMPTOMES | SIGNES |
|---|---|
| Dispnea | Pressió venosa elevada |
| Ortopnea | Reflux hepatojugular |
| Dispnea paroxística nocturna | Tercer soroll cardíac (ritme galopant) |
| Tolerància a l'exercici disminuïda | Impuls apical desplaçat lateralment |
| Fatiga, cansament, necessitat de méstemps per recuperar-se després de fer exercici | |
| Inflamació dels turmells | |

La prevalença de la IC correspon aproximadament a un 1-2% de la població adulta en els països desenvolupats i augmenta fins a més del 10% en persones que tenen 70 o més anys[4,5]. El risc que tinguin una IC persones de 55 anys és del 33% en homes i del 28% en dones[6].

La terminologia més important feta servir per descriure les IC està basada en la determinació de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVI). Segons aquesta terminologia la IC es classifica en:

- **IC amb FE conservada (IC-FEc).** Inclou els pacients amb FEVI normal (≥50%).
- **IC amb FE de rang mitjà (IC-FEm).** Inclou els pacients que estan entre la IC-FEc i la IC-FE, els quals presenten una FEVI de 40-49%.
- **IC amb FE reduïda (IC-FEr).** Inclou els pacients amb una FEVI reduïda (<40%).

La diferenciació dels pacients amb IC segons la FEVI és important per la relació que tenen amb les etiologies subjacents, les característiques demogràfiques, les comorbiditats i les respostes al tractament[7].

La New York Heart Association (NYHA) classifica la insuficiència cardíaca segons els símptomes relacionats amb la capacitat funcional següents:

**Taula 2. Classificació de la insuficiència cardíaca d'acord amb els símptomes en quatre classes segons la New York Heart Association**

| Classe funcional | Limitacions |
|---|---|
| I | Asimptomàtics, sense limitació a l'hora de fer activitats físiques habituals |
| II | Símptomes lleus amb limitació lleugera a l'hora de fer activitats físiques habituals.<br>Asimptomàtics en repòs |
| III | Marcada limitació al practicar activitat física, fins i tot inferior a les habituals.<br>Només asimptomàtic en repòs |
| IV | Limitació greu, amb símptomes fins i tot en repòs |

Últimament, la IC ha comercialitzat una nova associació de medicaments que combina un ARA-II, el valsartan, i un inhibidor de la neprilisina (ANR1), el sacubitril[8], que és el primer fàrmac comercialitzat amb aquest mecanisme d'acció.

**Indicacions.** Sacubitril-valsartan està indicat en pacients adults per tractar la insuficiència cardíaca crònica simptomàtica amb fracció d'ejecció reduïda8.

**Posologia i forma d'administració.** La dosi inicial recomanada és un comprimit de 49mg/51mg, dos cops al dia, excepte en unes situacions concretes. Les dosis s'han de doblar al cap de 2-4 setmanes fins a arribar a la dosi objectiu d'un comprimit de 97mg/103mg dos cops al dia, en funció de la tolerabilitat del pacient. Si els pacients demostren problemes de tolerabilitat com pressió arterial sistòlica [PAS] ≤95mmHg, hipotensió simptomàtica, hiperpotassèmia, disfunció renal, etc. es recomana un ajust dels medicaments concomitants, una reducció temporal de la dosi o

interrompre el tractament.

El tractament no s'ha d'iniciar en pacients amb nivells de potassi sèric >5,4mmol/L o amb PAS <100mmHg. En pacients amb una PAS≥100 a 110mmHg s'ha de considerar una dosi inicial de 24mg/26mg dos cops al dia.

No s'ha d'administrar de forma conjunta amb un IECA o un ARA2, a causa del risc potencial d'angioedema quan es fa servir conjuntament amb un IECA, així, doncs, el tractament no pot començar com a mínim fins després de 36 hores d'haver interromput el tractament amb l'IECA o ARA2.

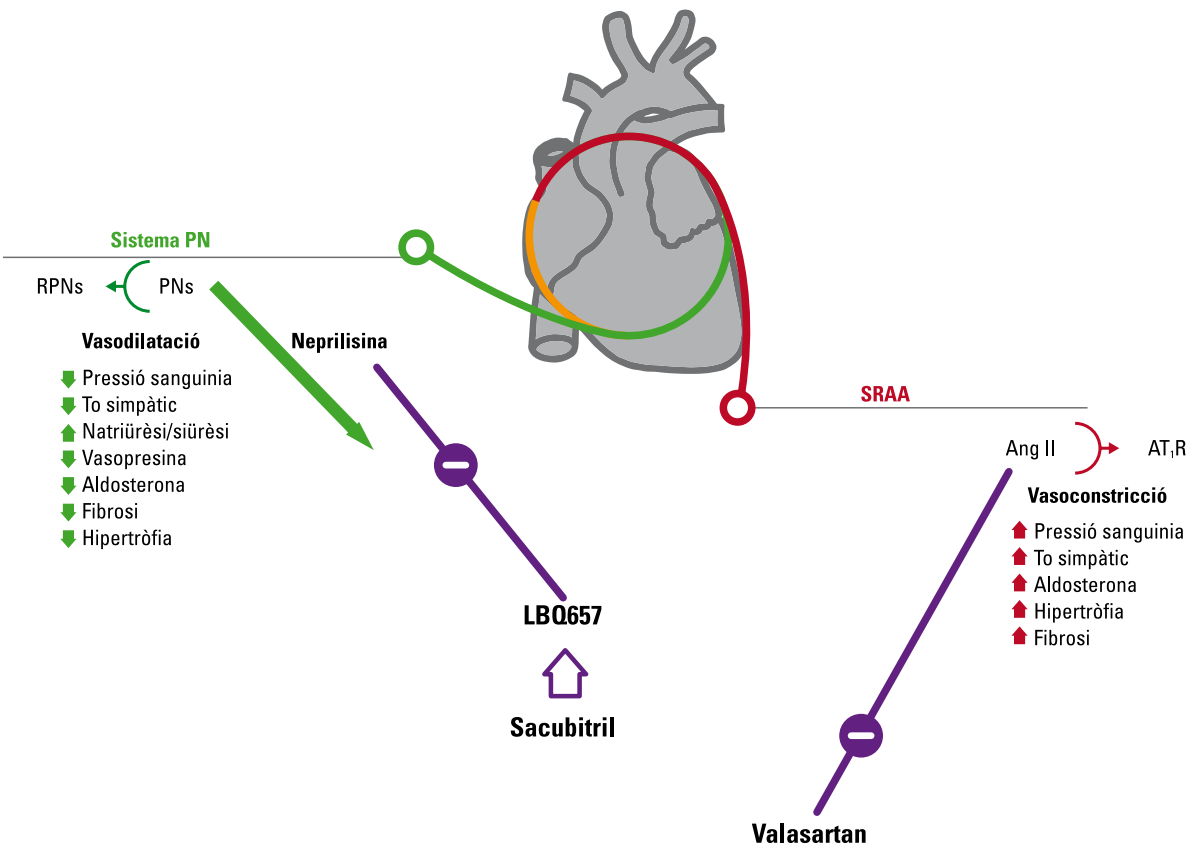
Si el pacient oblida una dosi, ha de prendre la següent a l'hora establerta.

Sacubitril-valsartan s'administra per via oral, en absència o presència d'aliment. Els comprimits s'ha d'empassar amb un got d'aigua.

### Poblacions especials

- **Pacients d'edat avançada.** La dosi ha d'estar en línia amb la funció renal del pacient.
- **Insuficiència renal.** No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu (eGFR=60-90ml/min/1,73m$^2$). En pacients amb insuficiència renal moderada (eGFR=30-60ml/min/1,73m$^2$) s'ha d'estudiar una dosi inicial de 24mg/26mg, dos cops al dia. L'experiència clínica és molt limitada en pacients amb insuficiència renal greu (eGFR<30ml/min/1,73m$^2$), per tant, en aquests casos s'ha d'utilitzar amb precaució i es recomana una dosi inicial de 24mg/26mg, dos cops al dia. Finalment, no hi ha experiències en pacients amb malaltia renal en estadi final per tant no se'n recomana l'ús.
- **Insuficiència hepàtica.** No requereix ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu. L'experiència clínica en pacients amb insuficiència hepàtica moderada és limitada, per tant s'ha d'utilitzar amb precaució en aquests pacients i la dosi inicial recomanada és de 24mg/26mg, dos cops al dia. En el cas dels pacients amb insuficiència hepàtica greu (cirrosis biliar o colèstasi), està contraindicat.

**Figura 1. Mecanisme d'acció de sacubitril-valsartan**



- **Població pediàtrica.** No se n'ha establert la seguretat ni l'eficàcia en nens i adolescents menors de 18 anys[8].

## Contraindicacions

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients
- Ús concomitant amb IECA
- Antecedents coneguts d'angioedema relacionat amb el tractament previ amb IECA o ARA
- Angioedema hereditari o idiopàtic
- Ús concomitant de medicaments que contenen aliskiren en pacients amb diabetis mellitus o amb insuficiència renal (eGFR<60ml/min/1,73m$^2$)
- Insuficiència hepàtica greu, cirrosi biliar i colèstasi
- Segon i tercer trimestre de l'embaràs[8].

**Mecanisme d'acció.** Presenta el mecanisme d'acció d'un inhibidor de la neprilisina i d'un inhibidor del receptor de l'angiotensina mitjançant la inhibició simultània de la neprilisina a partir de LBQ657, que és el metabòlit actiu del sacubitril i l'antagonisme del receptor de l'angiotensina II tipus-1 (AT1) del valsartan.

Els beneficis cardiovasculars complementaris d'aquesta combinació en pacients amb insuficiència cardíaca s'atribueixen a l'augment dels pèptids degradats per la neprilisina com els pèptids natriurètics (PN) degut al LBQ657 i la inhibició dels efectes de l'angiotensina II pel valsartan. Els PN exerceixen l'acció mitjançant l'activació dels receptors presents en les membranes cel·lulars acoblats a una guanilciclasa i provoquen un augment de les concentracions de monosfosfat de guanosina cíclic (GMPc) que comporta vasodilatació, natriüresi i diüresi, l'augment de la taxa de filtració glomerular i del flux sanguini renal, la inhibició de l'alliberació de renina i aldosterona, la reducció de l'activitat simpàtica i efectes antihipertròfics i antifibròtics.

Per altra banda, el valsartan actua inhibint els efectes perjudicials de l'angiotensina II sobre el sistema cardiovascular i el renal mitjançant el bloqueig selectiu del receptor AT1, a més d'inhibir l'alliberació d'aldosterona que depèn de l'angiotensina II. Això preveu l'activació sostinguda del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que ocasionaria la vasoconstricció, retenció de sodi renal i de fluids, l'activació del creixement cel·lular i la proliferació i el remodelatge cardiovascular.

**Eficàcia clínica i seguretat.** PARADIGM-HF va ser un assaig multinacional, aleatoritzat, de doble cec en què van participar 8.442 pacients i en el qual es va comparar sacubitril-valsartan amb enalapril, ambdós administrats a pacients adults amb insuficiència cardíaca crònica, classificació II-IV de NHYA i fracció d'ejecció reduïda de forma addicional a un altre tractament contra la insuficiència cardíaca.

La principal variable va ser la mort cardiovascular (CV) o l'hospitalització per insuficiència cardíaca. En la fase de cribratge es van excloure pacients amb PAS<100mmHg, insuficiència renal greu (GFR<30ml/min/1,73m$^2$) i insuficiència hepàtica greu, per tant no han estat estudiats de forma prospectiva. La mitjana d'edat de la població de l'assaig era de 64 anys i un 19% en tenien 75 anys o més.

Si bé tots dos medicaments van contribuir a reduir el risc, la combinació sacubitril-valsartan va ser superior comparada amb enalapril i reduïa el risc de mort cardiovascular o hospitalització per insuficiència cardíaca a un 21,8% amb relació a enalapril que el redueix a un 26,5%. Entre les morts cardiovasculars, en el cas dels pacients tractats amb enalapril, un 45% van ser sobtades, en canvi en els pacients tractats amb la combinació es van reduir a un 20%. També les fallades cardíaques dels pacients tractats amb enalapril van representar un 26% mentre que les persones tractades amb la sacubitril-valsartan es van reduir a un 21%.

El resultats de l'estudi demostren que el sacubitril-valsartan millora la supervivència, en comparació amb els pacients tractats amb enalapril.

**Dades preclíniques de seguretat.** Els resultats obtinguts dels estudis no clínics no mostren cap risc especial per als éssers humans segons els estudis convencionals de farmacologia de seguretat, toxicitat a dosis repetides, genotoxicitat, potencial carcinogènic, toxicitat per a la reproducció i desenvolupament.

**Fertilitat, reproducció i desenvolupament.** El tractament amb valsartan-sacubitril durant l'organogènesi va produir un augment de la letalitat embriofetal en rates a una dosi ≥49mg de sacubitril/51mg de valsartan/kg/dia, i en conills a

dosis ≥4,9mg de sacubitril/5,1mg de valsartan/kg/dia. Per tant, és teratogènic d'acord amb la baixa incidència de la hidrocefàlia fetal associada a dosis tòxiques maternals.

**Reaccions adverses.** Les reaccions adverses notificades amb més freqüència durant el tractament amb sacubitril-valsartan van ser hipotensió, hiperpotasèmia i insuficiència renal[8].

## Propietats farmacocinètiques

**Absorció.** Després de l'administració oral, valsartan-sacubitril es dissocia en valsartan i en el profàrmac sacubitril que posteriorment es metabolitza al metabòlit actiu LBQ657. La biodisponibilitat oral absoluta de sacubitril i valsartan es calcula que és més del 60% i del 23%, respectivament.

**Distribució.** Tant el sacubitril com l'LBQ657 i el valsartan, presenten un grau d'unió elevat a proteïnes plasmàtiques (94-97%). D'acord a la comparació entre les concentracions plasmàtiques i les del LCR, LBQ657 travessa la barrera hematoencefàlica en intensitat limitada (0,28%). Finalment, el volum de distribució aparent mitjà de valsartan i sacubitril va ser d'entre 75L i 103L, respectivament.

**Biotransformació.** Per l'acció de les carboxilesterases 1b i 1c, el sacubitril es biotransforma ràpidament en LBQ657. El valsartan es metabolitza mínimament, únicament al voltant d'un 20% de les dosis es transforma en metabòlits.

Degut al fet que el metabolisme de sacubitril i valsartan mitjançant l'enzim CYP450 és mínim, l'administració juntament amb medicaments que afecten aquest enzim no s'espera que tingui un impacte en la farmacocinètica.

**Eliminació.** Després d'administrar oralment un 52-68% del sacubitril (principalment com a LBQ657) i aproximadament el 13% de valsartan i els seus metabòlits s'excreten per orina, un 37-48% del sacubitril (principalment com a LBQ657) i el 86% del valsartan i els seus metabòlits s'excreten per la femta.

El sacubitril, LBQ657 i valsartan s'eliminen en plasma amb una semivida d'eliminació mitjana de aproximadament 1,43 hores; 11,48 hores i 9,90 hores, respectivament[8].

**Posicionament terapèutic.** Segons l'estudi PARADIGM-HF, l'associació sacubitril-valsartan és superior comparada amb enalapril pel que fa a la reducció del risc de mort cardiovascular o d'hospitalització per insuficiència cardíaca. L'elecció d'enalapril en lloc de ramipril com a comparador ha estat altament criticada i l'informe NICE en respecta la utilització en la pràctica clínica, a banda del preu elevat, només el recomanaria en pacients que complissin aquestes tres condicions: diagnosticats de ICC classe II a IV segons la classificació NYHA, tenir una fracció d'ejecció disminuïda ≤35% i a més, estar en tractament amb una dosi estable d'un IECA o ARA-II.

NICE exclou la ICC classe I, les de diagnòstic recent i la indicació l'orienta als pacients que reben el tractament estàndard que inclou un IECA o un ARA2, però continuen simptomàtics[9].

## BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Veli-Pekka H, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH i Van der Meer P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(12):1-85
2. Whang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation. 2003; 108:977–982.
3. The SOLED Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992; 327:685–91.
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007; 93:1137 – 46.
5. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002; 4:531–9.
6. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidente rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. Eur Heart J England. 2004; 25:1614–9.
7. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunnom P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, MdMurray J, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopolou VV, Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail. 2014; 2:97-112.
8. EMA. Find medicine. Human Medicines. Entresto. [Internet]. EMA. 1995-2018. Recuperat de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf
9. https://www.nice.org.uk/guidance/TA388/chapter/1-Recommendations [data de consulta 15/05/2018]

CASOS CLÍNICS

# Hemodiafiltració venovenosa contínua (HDFVVC) en el context d'un pacient crític amb fascitis necrotizant

**A. Arévalo,** servei de Farmàcia Hospital Universitari Vall d'Hebron
**B. García,** servei de Farmàcia Hospital Universitari Vall d'Hebron
**P. Lalueza,** servei de Farmàcia Hospital Universitari Vall d'Hebron

Les tècniques de depuració extra renal contínua (TDEC) es basen en l'intercanvi de soluts i aigua entre dos compartiments separats por una membrana semipermeable. Utilitzen diferents mecanismes: difusió –pas de soluts per gradient de concentració–, convecció o ultrafiltració –pas d'aigua i soluts per gradient de pressió– i adsorció –fixació de molècules a la membrana–. Hi ha diverses modalitats de TDEC, si bé la més utilitzada és l'hemodiafiltració venovenosa contínua (HDFVVC), indicada en pacients amb insuficiència renal, hipercatabolisme, fallida multiorgànica o alteracions electrolítiques greus.

Si be l'ús d'aquestes tècniques en el pacient crític està augmentant en els últims anys, no estan exemptes de complicacions. El 2012 s'encunya el concepte *'Dialytrauma'* per englobar tots els efectes adversos relacionats amb la dosi inapropiada de TDEC incloenthi l'eliminació significativa de fàrmacs. La finalitat és prevenir o com a mínim detectar de manera precoç aquests esdeveniments i minimitzar-ne les conseqüències. En aquest context, el farmacèutic clínic fa una funció essencial a les unitats de cures intensives ja que participa en l'assessorament, la prevenció i la detecció de possibles problemes relacionats amb la medicació.

A continuació descrivim l'atenció farmacèutica realitzada en un pacient ingressat 48 dies a la Unitat de Cremats Crítics (UCC) i sotmès a TDEC mitjançant HDFFVC: assesorament a l´equip mèdic, recomanacions en aspectes del control nutro-metabòlic, optimització de la dosis del tractament antiinfeccions, etc.

**Taula 1. Sensibilitat dels diferents antimicrobians testats.**

| | Streptococcus anginosus | | Streptococcus constellatus | | Fusobacterium sp |
|---|---|---|---|---|---|
| **Penicil·lina** | 0.064 | S | | S | S |
| **Amoxicil·lina – clavulànic** | | | | | S |
| **Piperacil·lina – tazobactam** | | | | | S |
| **Cefotaxima** | 0.25 | S | 0.38 | S | |
| **Cefoxitina** | | | | | S |
| **Imipenem** | | | | | S |
| **Eritromicina** | | S | | S | |
| **Clindamicina** | | S | | S | S |
| **Rifampicina** | | | | S | |
| **Levofloxacina** | 0.5 | S | 0.5 | S | |
| **Doxiciclina** | | S | | S | |
| **Metronidazole** | | | | | S |

## EXPOSICIÓ

### Presentació del pacient

Pacient de 19 anys que ingressa a la UCC procedent de la unitat de cures intensives per continuar l'evolució i el tractament d'una mediastinitis superior i una fascitis cervical secundàries a un abscés faringi. Se li manté la cobertura antibiòtica amb piperacil·lina –tazobactam i clindamicina començada a la unitat d'origen, d'acord amb l'aïllament microbiològic d'*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* i *Fusobacterium sp* al cultiu del drenatge i *Streptococcus constellatus* a l'hemocultiu.

A l'arribada, el pacient està sedoanalgesiat i obeeix ordres senzilles. Es mostra hemodinàmicament estable, amb certa tendència a la hipertensió, i ben perfós. Es manté sense febre i sense signes

de sagnat actiu. Els 14 dies previs a l'ingrés a la UCC, havia estat tractat amb HDFVVC per anúria, i, tot i aconseguir balanços hídrics negatius, persistia edematós. El pacient també era portador de nutrició parenteral (NPT) i nutrició enteral (NE) tròfica – 20 ml/h – des de las últimes 24 hores.

**Pla farmacoterapèutic**

Hi ha una àmplia gamma de complicacions potencials associades a les TDEC que en el curs de la teràpia poden variar, no només d'intensitat sinó també de presentació. Inclouen, entre altres, un mal funcionament de l'accés vascular, risc d'infecció, alteracions de la coagulació (hemorràgia/ trombosi), trastorns hidroelectrolítics (hipovolèmia i hipervolèmia, etc.) i de l'equilibri àcid–base, hipotèrmia i dosificació inapropiada de fàrmacs. A continuació, ens centrem en aquells aspectes que més corresponen al farmacèutic clínic.

**El 2012 s'encunya el concepte *'Dialytrauma'* per englobar tots els efectes adversos relacionats amb la dosi inapropiada de TDEC. La finalitat és prevenir i detectar de manera precoç aquests esdeveniments i minimitzar-ne les conseqüències.**

**a) Control nutro-metabòlic**

En el moment de l'ingrés a la UCC, el pacient és portador de nutrició parenteral total (NPT) per via central. Aquesta NPT és una formulació tricameral estandarditzada subòptima, ja que no cobreix ni els requeriments energètics ni proteics establerts per les societats especialitzades en pacients sotmesos a HDFVVC. Es marquen uns objectius basats en aquestes recomanacions i adaptats a la situació clínica del pacient en qüestió, tal com queda exposat a la taula 2. Conseqüentment, es decideix canviar l'NPT del pacient (NPT 2).

La teràpia de reemplaçament renal (TRR) implica un augment del catabolisme proteic i la pèrdua de molècules solubles en aigua com les vitamines hidrosolubles, la L-carnitina o els aminoàcids, potencials desordres electrolítics (hipofosfatèmia, hipomagnesèmia, hiponatrèmia…) i metabòlics (hipotèrmia, alcalosi metabòlica per un excés de lactat o citrat mitjançant el líquid de reemplaçament…). Això fa que els requeriments energètics, proteics i hidroelectrolítics siguin superiors als recomanats en pacients amb malaltia renal no sotmesos a TRR i aconsella un seguiment analític diari.

El canvi en l'NPT es tradueix en una millora dels paràmetres nutricionals (prealbúmina, proteïna to-

**Taula 2. Recomanació de canvi de NPT a l´ingrés a la UCC**

| | A l'ingrés: NPT1 | Recomanació HDFVVC | Canvi a: NPT 2 |
|---|---|---|---|
| **Volum ml** | 1500 | - | 2000 |
| **Energia Kcal** | 1600 (19,75 Kcal/Kg) | **20 – 30 Kcal/ Kg/ dia** | 2000 (24,69 Kcal/Kg) |
| **N2 g** | 13,5 (1,04 g/Kg) | **1,2 – 1,4 (1,5) g/ Kg/ dia** | 16,6 (1,27 g/Kg) |
| **HC g** | 165 (2,04 g/Kg) | **3 – 5 g/ Kg/ dia** | 250 (3,09 g/Kg) |
| **Lípids g** | 60 (0,74 g/Kg) | **0,8 – 1,2 g/ Kg/ dia** | 60 (0,74 g/Kg) |

**Taula 3. Recomanacions d'NE abans i després de retirar la TRRC**

| | Recomanació HDFVVC | Dieta complerta polimèrica hipercalòrica hiperproteica | Recomanació en fracàs renal | Dieta complerta polimèrica hipercalòrica normoproteica |
|---|---|---|---|---|
| **Volum** | | 80 ml/h 1760 ml/ d | | 60 ml/h 1320 ml/ d |
| **Energia Kcal/ml** | **20 – 30 Kcal/ Kg/ dia** | 1,3 (28,24 Kcal/Kg) | **20 – 25 Kcal/ Kg/ dia** | 1,5 (24,4 Kcal/Kg) |
| **N2 g *** | **1,2 – 1,4 (1,5) g/ Kg/ dia** | 33,5 (1,46 g/Kg) | **0,6 – 1 g/ Kg/ dia** | 30 (0,98 g/Kg) |
| **HC g *** | **3 – 5 g/ Kg/ dia** | 80 (3,48 g/Kg) | 3 – 5 g/ Kg/ dia | 91,5 (2,98 g/Kg) |
| **lípids g *** | **0,8 – 1,2 g/ Kg/ dia** | 22 (0,95 g/Kg) | 0,8 – 1,2 g/ Kg/ dia | 29 (0,95 g/Kg) |

tal...) en els dies posteriors a l'ingrés a la UCC. El cinquè dia d'aquest ingrés, es decideix fer progressar la dieta enteral, retirar l'NPT i s'escull des del servei de farmàcia el tipus de nutrició enteral i la velocitat d'infusió adequada per aconseguir els objectius nutricionals proposats, com mostra la taula 3.

Paral·lelament, es produeix una recuperació moderada i gradual de la funció renal, recuperació que permet la retirada de la TRR als quinze dies de l'ingrés a la unitat. Aquest fet obliga a una nova adequació de la nutrició a la situació del pacient (veure taula 3).

L'evolució de la prealbúmina és positiva ja que ha passat de 8 mg/dl el dia de l'ingrés a un valor final de 30 mg/dl.

**b) Tractament antiinfeccions**

El pacient ingressa a la UCC per una mediastinitis superior i una fascitis cervical necrotitzant secundàries a un abscés faringi, amb aïllament d'*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* i *Fusobacterium sp*. En els 48 dies d'ingrés a la UCC apareixen múltiples complicacions posteriors i cal realitzar diverses intervencions quirúrgiques. A continuació, resumim els aïllaments microbiològics i el tractament antiinfeccions prescrit durant l'estància a la UCC:

- 15/10 Derivació d'un altre centre en tractament amb piperacil·lina – tazobactam i clindamicina, fins al 17/10.
  - 29/09 Líquid de drenatge de la ferida quirúrgica: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* i *Fusobacterium sp.*
  - 29/09 Hemocultiu: *Streptococcus constellatus*.
- 15/10 S´afegeix fluconazole, fins al 30/10.
  - 13/10 i 14/10 Aspirat traqueal: *Candida albicans.*
  - 14/10 Exsudat de la ferida quirúrgica: *Candida albicans.*
- 17/10 Canvi de piperacil·lina – tazobactam i clindamicina a meropenem, fins al 10/11. S´afegeix també daptomicina (fins al 02/11) i amikacina (fins el 22/10).
  - 14/10 Hemocultiu: *Staphylococcus haemolyticus*.

En el context del pacient crític, un tractament antibiòtic precoç i a dosis adequades és fonamental. Les TDEC poden interferir de forma significativa en la cinètica de molts antibiòtics, amb risc d'infra–dosificació i fracàs terapèutic o aparició de resistències. Habitualment, el risc de sobredosi s'anticipa bé a la insuficiència renal aguda, però aplicar las mateixes recomanacions de dosi en la neteja contínua del plasma pot exposar els pacients a dosis infraterapèutiques. Està descrita una pèrdua significativa de diversos fàrmacs, encara que és difícil generalitzar a causa de la variació en les configuracions de la tècnica, l'heterogeneïtat de las poblacions de pacients

**Tabla 4. Propietats físiques i químiques i recomanació d´ajust de dosi en TDEC. (*Teràpia de reemplaçament renal continu)**

| | | Amikacina | Meropenem | Daptomicina | Fluconazole |
|---|---|---|---|---|---|
| Propietats físiques i químiques | ER (%) | 94 – 98 | 70 | 90 – 92 | 80 |
| | PM (Da) | 585,6 | 437,5 | 1620,7 | 306,3 |
| | UPP (%) | < 20 | 2 | 50 | 11 – 12 |
| | Vd (L) | 0,22 – 0,29 | 0,35 | 0,092 – 0,104 | 0,65 – 0,7 |
| Bibliografia: ajust de dosi en TRRC* | R. Handbook | 7,5 mg/Kg/d | 1 g/ 12h | 4 – 6 mg/ 2d | 400 – 800 mg/ d |
| | MENSA | 10 mg/Kg/ 24 – 48h | 0,5 g/ 6 h | 8 mg/ Kg/ 48h | 200 – 400 mg/ d |
| | Sanford | Monitoritzar | 1 g/ 12h | – | 200 – 400 mg/ d |
| | Carcelero | 10 mg/Kg/ 24h | 1 g/ 12h | 8 mg/ Kg/ 48h | – |
| Dosificació | Inicial | 1 g/24h | 2 g/8h | 800 mg/ 24h | 200 mg/ 12h |
| | Consens | | 500 mg/ 6h | 800 mg/ 48h | 200 mg/ 24h |

estudiades i les diferents interaccions entre el fàrmac i les membranes de filtració. Com a norma general, les TDEC afecten més els antibiòtics hidròfils (betalactàmics, aminoglicòsids, glicopèptids), ja que la distribució es limita al plasma i l'espai extravascular i s'acostumen excretar en gran part inalterats per via renal. Principalment, hi ha quatre factors determinants de l'eliminació mitjançant HDFVVC: excreció renal elevada (ER), pes molecular baix (PM), baixa unió a proteïnes plasmàtiques (UPP) i volum de distribució baix (Vd). Per tant, és important predir quins fàrmacs són potencialment eliminats de forma significativa i evitar el risc d'una dosificació insuficient.

Durant l'ingrés del pacient en la UCC, les propietats físico-químiques dels antimicrobians prescrits, així com les recomanacions d'ajust de dosi en TDEC (taula 4). Posteriorment, en consens amb l´equip mèdic, s'optimitza la posologia de la teràpia antiinfecciosa.

### Evolució del pacient

Després d'un ingrés prolongat, els homoinjerts presenten un bon aspecte, resten estables i no es detecten hematomes ni altre col·leccions. El pacient es manté sense signes d´infecció local ni sagnats nous. Davant de la bona evolució clínica, tant hemodinàmica com respiratòria, es retira l'HDFVVC, amb millora progressiva de la funció renal fins la seva total recuperació. També es produeix una retirada gradual de la sedació fins a completar el procés de *weaning* o deslletament. Després, el pacient es manté conscient, orientat, en fase de recuperació de la miopatia patida a l´ ingrés i amb una bona tolerància a la sedestació i la dieta oral. Es decideix donar d'alta a càrrec de cirurgia plàstica per a convalescència de les lesions i rehabilitació.

## DISCUSIÓ I CONCLUSIONS

Les TDEC plantegen un repte tant en l'adequació del suport nutricional i metabòlic com en el de la farmacoteràpia antiinfecciosa a règims correctes i pautes posològiques òptimes. Hi ha múltiples factors que poden condicionar aquesta optimització del tractament i també una gran heterogeneïtat en la literatura especialitzada a l'hora d'establir recomanacions estandarditzades.

És per tot això que resulta imprescindible que el farmacèutic clínic faci un seguiment diari de la situació clínica i analítica del pacient i tingui un coneixement exhaustiu de totes aquelles variables implicades. La revisió sistemàtica de les propietats físiques i químiques dels fàrmacs i de la literatura publicada han de facilitar la labor d'optimitzar els tractaments i assolir els objectius clínics desitjats.

## BIBLIOGRAFIA

1. Oudemans-van Straaten H.M., Forni L.G, et al. (eds.). Acute Nephrology for the Critical Care Physician. Springer International Publishing, 2015. ISBN 978-3-319-17388-7.
2. John S., Eckardt K-U. Renal replacement strategies in the ICU. Chest 2007; 132: 1379 – 1388.
3. Maynar Moliner J, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Herrera-Gutiérrez M. Renal support in critically ill patients with acute kidney injury. N Engl J Med. 2008; 359:1960.
4. Selby N.M., McIntyre C.W. Predicting and Managing Complications of Renal Replacement Therapy in the Critically Ill. Blood Purif. 2012; 34:171–176.
5. Maynar Moliner J, Honore PM, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Herrera Gutiérrez ME, Spapen HD. Handling continous renal replacement therapy-related adverse effects in intensive care unit patients: the dailytrauma concept. Blood Purif. 2012; 34:177-185.
6. López Martínez J, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Jiménez Jiménez FJ. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Insuficiencia renal aguda. Nutr Hosp. 2011; 26:21-26.
7. Koletzko B, et al. Guidelines on parenteral nutrition from the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) – Overview. Ger Med Sci. 2009; 7: Doc 27.
8. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017; 43 (3):304-377.
9. Carcelero E., Soy D. Dosificación de antibióticos en el tratamiento de las infecciones por SARM en pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30 (5): 249 – 256.
10. Carcelero San Martín E., Soy Muner D. Dosificación de antibióticos antipseudomónicos en pacientes con disfunción renal aguda sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal. Med Intensiva. 2013; 37 (3): 185 – 200.
11. Maynar Moliner J., Sánchez-Izquierdo J.A. Dosificación de fármacos durante los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre. NefroPlus. 2010; 3 (3):20 – 26.
12. Ashley C., Currie A. (eds.). The Renal Drug Handbook: Third Edition. Radcliffe Publishing, 2008. ISBN-13: 978 184619 298 2.
13. Mensa J., Gatell J.M., García-Sánchez J.E., et al (eds.). Guía de terapéutica antimicrobiana: 2014. Antares, 2008. ISBN: 978 84 88825 13 1.
14. Gilbert D.N., Chambers H.F., Eliopoulos G.M., et al (eds.). Guía de terapéutica antimicrobiana: 2015. ACINDES, 2015. ISBN: 978 987 639 041 5.

## CASOS CLÍNICS

# Malaltia de Creutzfeldt-Jakob que comença amb clínica de depressió catatònica

**O. Rovira ,** farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Fundació Privada Hospital Asil de Granollers

La de Creutzfeldt-Jakob és una malaltia priònica que, afecta un de cada 1M de persones a l'any, en tot el món. És la més freqüent de les malalties priòniques que afecten l'ésser humà.

Es manifesta amb un deteriorament cognitiu d'evolució ràpida (demència, comportaments anormals, dificultats de concentració, canvis en l'estat d'ànim amb apatia i depressió) i per la presència de mioclònies en algun moment de la malaltia.

Símptomes similars a malalties neurodegeneratives com la malaltia d'Alzheimer o altres demències, en poden dificultar el diagnòstic inicial.

### CAS CLÍNIC

#### Motiu de l'ingrés

Pacient que ve derivada de l'hospital de referència per un procés depressiu d'un mes d'evolució, el marit explica que des que va rebre la notícia que la seva germana havia de ser ingressada per una trombosi en una extremitat inferior, estava molt preocupada per ella perquè una altra germana ja havia mor d'un procés similar i la pacient havia verbalitzat que no volia perdre una altra germana. En aquest context, està cada vegada més preocupada i lenta en l'aspecte psicomotriu; plora, es mostra ambivalent, es queda asseguda al lavabo una hora i mitja, a vegades manté estranyes postures antigravitatòries uns minuts, no sap com col·locar-se les ulleres, deixa aixetes obertes, a casa li sembla que les mampares han canviat i quan va per carretera li sembla que és més estreta.

En aquests primers temps, el metge de capçalera indica clorazepat obtenint una resposta inicial parcial i posteriorment, l'hospital de referència indica venlafaxina i clonazepam ja que orienta el cas com una reacció ansiosa. Davant de la falta de millora, es deriva per ingrés a la nostra unitat de psiquiatria.

En el moment de l'ingrés, la pacient presenta una inhibició psicomotriu important, està desperta però perplexa, no parla. Fa alguna ganyota (frunziment de llavis mantingut), manté postures antigravitatòries, presenta una rigidesa de cera i fluctua entre l'obediència automàtica i el negativisme. El cas s'orienta com un episodi depressiu amb símptomes catatònics i s'instaura tractament amb lorazepam i teràpia electroconvulsiva (TEC).

#### Antecedents personals

Dona de 62 anys, natural d'Extremadura, casada, dos fills. Al·lèrgia a la penicil·lina i a l'aspirina.

> **"La de Creutzfeldt-Jakob és la més freqüent de les malalties priòniques que afecten l'ésser humà.**

Diagnòstics previs: dislipèmia, carcinoma basocel·lular i dues intervencions quirúrgiques destacables, una ovariotomia bilateral i una tumorectomia mamària.

Tractament habitual: simvastatina 20mg 0-0-1, condroitin sulfat 400 mg 0-1-0.

#### Evolució

Tot i el tractament amb benzodiazepines a dosis altes i unes quantes sessions de TEC, durant l'ingrés a la unitat de psiquiatria (32 dies), la pacient no presenta cap millora i manté l'estat de catatonia. El 24/04/2015, neurologia fa una valoració i s'orienta cap a una encefalitis amb inici en forma de clínica psiquiàtrica. A descartar:

- Encefalitis per anticossos contra els receptors

NMDA o autoimmune
- Encefalitis paraneoplàstica
- Encefalitis de Hashimoto
- Encefalitis autoimmune per vasculitis sistèmica
- Encefalitis priònica

El mateix dia comença un quadre de mioclònies a la meitat esquerra del cos que requereixen ingrés a la unitat de cures intensives (UCI) per controlar-ne l'evolució.

**Marcadors específics**

| PARÀMETRE | MÍN | MÀX | UNITATS | VALOR |
|---|---|---|---|---|
| ALFA-FETOPROTEÏNA | 0 | 7 | ng/ml | 1,88 |
| AG.CARCINOEMBRIONARI (CEA) | 0 | 5 | ng/ml | 2,08 |
| CA 19.9 | 0 | 37 | U/ml | 7,5 |
| CA 15.3 | 0 | 35 | U/ml | 14,3 |
| IMMUNOGLOBULINA E | 1 | 87 | kU/l | 81,5 |
| FACTOR REUMATOIDE | 0,01 | 20 | U/ml | 12,0 |

| | |
|---|---|
| ADN VIRUS HERPES SIMPLE I | Negatiu |
| CITOPLASMA NEUTROFILS Ac (ANCA) | Negatiu |
| C. DIFFICILE ANTIGEN EN FEMTA | Negatiu |
| PCR HERPES V.6 EN LCR | Negatiu |
| PCR EBV | Negatiu |
| VARICELA ZÒSTER PCR | Negatiu |
| AG. SUPERFÍCIE VIRUS B (HBsAg) | Negatiu |
| AC. VIRUS C (HCV) | Negatiu |
| AC. HIV (HIV-1/2) + Ag p24 | Negatiu |
| AC. ANTINUCLEARS | Negatiu |
| AC. NMDA | Pendent |
| PROTEÏNA 14-3-3 | Pendent |

## Dades objectives

### Resultats analítics dintre de la normalitat

Hematòcrit 33.9, Hb 11.5, Leucos 8780, Urea 58, Creatinina 0.43, Na 137, K 4.6, Lactat 1.8, CPK 284, GOT 65, GPT 92, Ca 8.47, Mg 2.02, Amilasa 88, PCR 0.7, Bilirubina 0.28. EV (450 x 20, 0.5 + 5): pH 7.54, pCO2 36, HCO3 30, EB 7.9.

### Punció lumbar 14/04/2015

ADA 4. Aigua de roca. No cèl·lules, escassos leucòcits. Glucosa 70. Proteïnes 24. Gram sense gèrmens. Cultiu virològic negatiu.

### RMN cranial 23/04/2015

S'identifica una hiperintensitat tènue en T2/FLAIR, DW, sense restricció en mapa de ADC, bilateral, difusa i simètrica que afecta el còrtex supratentorial i nuclis caudats (putamen en menor mesura). Troballes que si bé podrien ser artefactuals, no descarten encefalitis vs canvis post-ictals vs causes toxicometabòliques.

### Registre vídeo-electroencefalogràfic (EEG) estàndard 24/04/2015

Registre electroencefalogràfic patològic per la presència de descàrregues epileptiformes periòdiques generalitzades (GPEDS) d'interval curt (cada 0,5-1 segons). Aquest patró EEG podria ser compatible amb un estatus epilèptic o amb altres entitats com una malaltia de Creutzfeldt-Jakob.

## Anàlisi

El diagnòstic s'orienta cap a una encefalitis amb inici en forma de clínica psiquiàtrica que pot ser d'origen priònica o autoimmune, pendent fins al moment dels resultats dels anticossos contra els receptors NMDA i de la proteïna 14-3-3, diagnòstica de la malaltia de Creutzfeldt-Jakob (a més, la RMN és típica i l'EEG és compatible amb la malaltia).

## Pla farmacoterapèutic

Hi ha diferents fàrmacs antiepilèptics tots amb característiques i indicacions diferents. Entre els fàrmacs considerats d'ampli espectre podem trobar benzodiazepines, levetiracetam, lamotrigina, topiramat, valproic i zonisamida.

Generalment, el tractament anticonvulsivant comença amb un fàrmac que si no controla les convulsions se n'augmenta la dosi i s'hi afegeixen altres antiepilèptics amb diferents mecanismes d'acció, en la recerca de sinèrgies entre ells fins a aconseguir controlar les convulsions del pacient.

En el nostre cas, el tractament antiepilèptic va començar amb àcid valproic, al qual se li va afegir levetiracetam i lacosamida sense aconseguir que les mioclònies i l'hemicós esquerra desapareguessin. Vam començar sedació de la pacient amb propofol i midazolam i procedírem a la intubació orotraqueal (IOT) i al

suport amb ventilació mecànica.

*24/04/2015*

Valproic 1000mg dosi única + 500mg/8h, levetiracetam 1000mg/12h, lacosamida 200mg/12h

*27/04/2015: EEG*

Registre electroencefalogràfic patològic per la presència de descàrregues epileptiformes periòdiques generalitzades (GPEDS) d'interval curt (cada 0,5-1 segons).

Encara hi ha registre de descàrregues epileptiformes, motiu pel qual es decideix augmentar la sedació i afegir un quart fàrmac antiepilèptic, perampanel 6mg/24h. A la taula I podem veure els diferents mecanismes d'acció dels fàrmacs utilitzats.

**Es manifesta amb un deteriorament cognitiu d'evolució ràpida i per la presència de mioclònies en algun moment de la malaltia.**

*28/04/2015: nivells de valproic*

Valors dins de la normalitat: 62,97mcg/ml (50-100mcg/ml).

*28/04/215-03/05/2015*

Valproic 500mg/8h, levetiracetam 1000mg/12h, lacosamida 200mg/12h, perampanel 6mg/dia

Durant aquest període la pacient segueix la mateixa pauta antiepilèptica de base i es va modificant la dosis de midazolam segons l'activitat epilèptica que apareix en els diferents electroencefalogrames que se li fan.

*04/05/2015: EEG*

S'observen descàrregues epileptiformes en forma de punta-ona lenta i ones agudes bifàsiques de distribució generalitzades que apareixen de forma periòdica cada 2-3 segons aprox. Sense canvis significatius en comparació a l'últim EEG. Augmentem la sedació amb propofol i levetiracetam 2000 mg/12h.

Valproic 500mg/8h, levetiracetam 2000mg/12h, lacosamida 200mg/12h, perampanel 6mg/dia

*05/05/2015: RMN Cranial*

Aquesta exploració confirma una alteració de la seqüència difusió que afecta de forma extensa pac per TEX supratentorial, sense afectar el lòbul occipital dret. S'observa també més intensitat en difusió de nuclis estriats sense afectació talàmica. Parènquima infratentorial més conservat. Atrofia difusa per l'edat de predomini periventricular. Les troballes en el context clínic són molt suggestives de malaltia de Creutzfeldt-Jakob.

*05/05/2015: resultats de laboratori*

Ens avisen del resultat negatiu dels Ac antinueronals (receptor NMDA) i del positiu de la proteïna 14-3-3, dades que confirmen el diagnòstic de malaltia de Creutzfeldt-Jakob.

**Taula I. Mecanismes d'acció dels antiepilèptics utilitzats.**

| | Bloqueig canals Na+ | Bloqueig canals Ca++ (tipus T) de baix voltatge | Bloqueig canals Ca++ (tipus P/Q) d'alt voltatge | Modulació proteïna SV2A | Agonisme gabaèrgic | Inhibició glutamat |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Àcid valproic (Depakine®)** | + | + | | | ++ | ++ |
| **Levetiracetam (Keppra®)** | | | + | +++ | + | |
| **Lacosamida (Vimpat®)** | +++ | | | | | + |
| **Perampanel (Fycompa®)** | | | | | | +++ |

*06/05/2015: nivells de valproic*

Valors per sota del rang terapèutic: 38,73 mcg/ml (50-100mcg/ml).

Augmentem les dosis de valproic per nivells infraterapèutics i les de perampanel. Es retira midazolam i s'inicia descens de les dosis de propofol.

Valproic 600mg/8h, levetiracetam 2000mg/12h, lacosamida 200mg/12h, perampanel 9mg/dia

*07/05/2015-19/05/2015*

A la pacient se li practica una traqueostomia percutània i progressivament se li retira la sedació. Comença a respirar espontàniament i de mica en mica va tolerant la nutrició enteral. La pacient és dependent en totes les ABVD, està en estat de vigília, amb moviments erràtics de les parpelles, obertura espontània d'ulls, no obeeix ordres orals ni respon al dolor, no mobilitza cap extremitat ni emet sons.

De forma esporàdica, apareixen mioclònies focals, sobretot quan és estimulada. Augmenta la dosis de perampanel i es retira lacosamida de forma gradual ja que es detecta que és un fàrmac que podria empitjorar les mioclònies.

Valproic 600mg/8h, levetiracetam 2000mg/12h, perampanel 12mg/dia. Es deixen rescats per al control de les mioclònies de clonazepam 0,5 mg cada 6-8 hores.

Trasllat a unitat de medicina interna per a la posterior alta a un centre sociosanitari. La pacient és èxitus als 21 mesos de començar la malaltia.

## DISCUSSIÓ I CONCLUSIÓ

El cas presentat destaca per la baixa prevalença d'una malaltia com la de Creutzfeldt-Jakob, pel difícil diagnòstic que presenta, per la falta de tractament específic i per la complicació en el control dels símptomes clínics associats. A més, ens serveix com a exemple de la complexitat de la instauració dels tractaments antiepilèptics fins a aconseguir el control de les convulsions.

En aquests casos, l'aportació del farmacèutic pot ser molt àmplia, ja sigui donant suport en la teràpia anticonvulsiva, valorant els nivells d'àcid valproic i aportant les recomanacions pertinents a cada moment, comprovant possibles interaccions entre els fàrmacs antiepilèptics i la resta de medicació o gestionant la medicació de nova adquisició a l'hospital (perampanel) i informant-ne.

Però no nomes s'ha de circumscriure a donar suport a un tractament específic, sinó que pot aportar el seu coneixement en aspectes més globals del pacient, com la valoració nutricional en les diferents fases per les quals evoluciona, en el nostre cas des de l'aportació nutritiva mitjançant nutrició enteral en el període d'ingrés a la unitat de psiquiatria fins a la valoració, la validació i la preparació de la nutrició parenteral total els dies d'intubació a la UCI.

## BIBLIOGRAFIA

1. Karen J. Marcdante MD and Robert M. Kliegman MD Nelson. Encephalitis. Essentials of Pediatrics, Chapter 101, 344¬346.
2. Catatonia: Treatment and prognosis. M Justin Coffey, MD. Peter P Roy¬Byrne, MD. Stephen Marder, MD. UpToDate Review 1/11/2016.
3. Gregory L. Fricchione, MD, Scott R. Beach, MD, Jeff C. Huffman, MD, George Bush, MD, MMSc, and Theodore A. Stern, MD. Life-threatening Conditions in Psychiatry: Catatonia, Neuroleptic Malignant Syndrome, and Serotonin Syndrome. Part XII Psychosomatic Medicine.
4. David S Howes, MD; Chief Editor: Barry E Brenner, MD, PhD. Encephalitis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. ClinicalKey Review 12/17/2015.
5. Juan C. Sánchez-Álvarez, Julio Ramos-Lizana, Irene S. Machado-Casas, Pedro J. Serrano-Castro, Jacinto L. Martínez-Antón, Jesús Ruiz-Giménez. Tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos. Guía Andaluza de Epilepsia 2015.
6. Christopher A. Wall, M.D. Teresa A. Rummans, M.D. Allen J. Aksamit, M.D. Lois E. Krahn, M.D. V. Shane Pankratz, Ph.D. Psychiatric Manifestations of Creutzfeldt-Jakob Disease: A 25-Year Analysis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 17:4, Fall 2005.
7. Fred F. Ferri M.D., F.A.C.P. Creutzfeldt¬Jakob Disease. Ferri's Clinical Advisor 2016, 378.e1¬378.e3
8. Michael D. Geschwind. Infections of the Nervous System. Bradley's Neurology in Clinical Practice, Chapter 53D, 1268¬1282.e3
9. Andrew E. Budson M.D. and Paul R. Solomon Ph.D. Jakob¬Creutzfeldt Disease. Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia, Chapter 12, 133¬-137.
10. Milanlioglu A, et al. Catatonic depression as the presenting manifestation of creutzfeldt¬Jakob disease. J Neurosci Rural Pract. 2015 Jan¬Mar; 6(1): 122.
11. Grande, I, et al. Atypical creutzfeldt-jakob disease evolution after electroconvulsive therapy for catatonic depression. Case Reports in Psychiatry. Volume 2011, Article ID 791275.
12. Shiner E, et al. Severe depression masquerading as Creutzfeldt-Jakob disease. BMJ Case Rep 2014.

## CASOS CLÍNICS

# Actualització del tractament de l'hepatitis C, a propòsit de tres casos

**V. Aguilera,** farmacèutica resident, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
**M. Masip,** farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

La infecció pel virus de l'hepatitis C (VHC) és una causa de malaltia hepàtica crònica. Es tracta d'un problema de salut global que afecta més de 180 milions de persones a tot el món [1]. Des de 2011, any en què van aparèixer els primers agents antivirals d'acció directa (AAD), el tractament de la infecció crònica per VHC ha avançat considerablement. A diferència dels tractaments previs basats en PEG interferó (PEGIFN) i ribavirina (RBV) aquests fàrmacs han representat una gran revolució per l'elevada taxa de resposta viral sostinguda (RVS) que demostren i per una tolerància millor al tractament. Però, d'altra banda, el cost de les teràpies AAD ha representat un gran impacte en els sistemes de salut. Per tots aquest motius, és molt important garantir l'efectivitat màxima i la seguretat del tractament.

Abans de començar, el farmacèutic hospitalari valida l'opció terapèutica, confirma que la indicació és correcta en funció de les característiques del pacient i comprova les possibles interaccions amb la medicació habitual. En començar, el farmacèutic proporciona informació al pacient de com administrar el medicament, com gestionar els efectes adversos i comprova el consum d'altres teràpies per valorar potencials interaccions amb els AAD.

### CAS 1

Pacient de 53 anys, diagnosticat de VHC, genotip 1, cirrosi, naïve, exusuari de drogues per via parenteral (UDVP) i enolisme crònic. Coinfectat VIH/VHC en tractament amb emtricitabina/tenofovir disoproxil + raltegravir, amb una adherència bona al tractament i amb bona resposta viral i immunològica.

*En aquest cas, hi ha dues qüestions a plantejar:*

*1. Quines opcions de tractament amb AAD té disponibles?*

*2.És candidat al tractament malgrat l'enolisme crònic actiu?*

### DESENVOLUPAMENT DEL CAS

A Europa, aproximadament el 25% dels pacients amb VIH estan coinfectats amb el VHC[1]. Segons les recomanacions de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) per tractar l'hepatitis C del 2016, **el tractament de l'hepatitis C en pacients infectats amb VIH és igual al dels pacients amb monoinfecció per VHC (evidència A1).**

Els estudis ASTRAL-5 o CEDGE- COINFECTION confirmen que es pot tractar de la mateixa manera aquesta població de pacients sense comprometre l'eficàcia del tractament[1].

No obstant això, les possibles interaccions medicamentoses entre els antiretrovirals (ARV) i els AAD comporten la necessitat d'una selecció acurada del tractament contra el VHC. Un estudi en pacients coinfectats[2] descriu la necessitat de canviar d'ARV, de manera prèvia en començar el tractament amb AAD, per mor de les interaccions potencials en el 36% dels pacients coinfectats. El farmacèutic té un paper rellevant en la identificació de possibles interaccions amb els ARV actius del pacient. Les recomanacions de l'EASL del 2016 inclouen taules informatives amb les possibles interaccions més comunes entre els AAD i els ARV segons la base de dades de la University of Liverpool.

*1. Per tant, podem considerar les mateixes opcions de tractament amb AAD que en un pacient monoinfectat amb VHC.*

Com ja hem comentat, el pacient és un consumidor crònic i actiu d'alcohol. Es planteja si aquest antecedent podria contraindicar el tractament amb els AAD. Abans, els pacients amb enolisme crònic actiu no eren considerats candidats a tractament del VHC.

Actualment, la guia de l'EASL del 2016 recomana aconsellar suspendre o reduir el consum d'alcohol a pacients consumidors crònics (A1). Si això no fos possible, es recomana un control estret del pacient ja que és una població propensa a no mantenir l'adherència al tractament.

Atès que habitualment aquest grup queda exclòs dels assajos clínics, no hi ha prou informació de l'impacte potencial que pot tenir el consum d'alcohol en pacients en tractament amb AAD. Estudis prospectius[3] confirmen que l'ús concomitant d'alcohol amb els AAD no representa cap

impacte en la RVS però, malgrat això, sí que hi ha evidència de l'adherència al tractament dels pacients amb enolisme que afirma que tendeixen a donar mostres d'una adherència menor al tractament i, per tant, requereixen en la primera visita insistir en aquest aspecte per potenciar l'adherència als AAD. El seguiment d'aquests pacients ha de ser més estricte per poder detectar a temps qualsevol dificultat o incidència en el tractament.

*2. Podem concloure, doncs, que un pacient amb enolisme crònic també pot ser candidat a tractament amb AAD, sempre que tinguem present el risc potencial de menor adherència i la necessitat de reforçar aquest aspecte.*

Com a opcions de tractament a un pacient naïve amb VHC genotip 1 i cirrosi es consideren les següents: sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV), SOF/velpatasvir (VLP), ombitasvir (OBV)/paritaprevir (PTV)/ritonavir (RTV) + dasabuvir (DSV), grazoprevir (GZR)/elbasvir (EBR), SOF /daclatasvir (DCV).

En aquest cas, el pacient va iniciar tractament amb SOF/LDV 12 setmanes.

## CAS 2

Pacient de 49 anys, diagnosticada de VHC, genotip 3, grau de fibrosi F0/F1. Ingressa per vasculitis crioglobulinèmica. La pretensió és començar tractament amb AAD.

*1. Com tractem les manifestacions extrahepàtiques?*

*2. Quin tractament és el més idoni i quan ha de començar?*

### DESENVOLUPAMENT DEL CAS

Fonamentalment, el VHC es caracteritza per l'hepatotropisme que provoca, és a dir per l'afinitat pel fetge que mostra i per la capacitat de produir hepatitis crònica, cirrosi hepàtica i carcinoma hepatocelular. A més, pot provocar diferents manifestacions clíniques extrahepàtiques com la crioglobulinèmia mixta (CGM), el limfoma no Hodgkin, la glomerulonefritis i la resistència a la insulina. Moltes estan relacionades amb alteracions immunològiques basades en mecanismes autoimmunes i limfoproliferatius. Aquestes manifestacions són més freqüents en dones d'edat avançada i són independents del grau de fibrosi del pacient.

La CGM és un trastorn de les immunoglobulines que consisteix en la precipitació d'aquestes proteïnes en el sèrum a temperatures inferiors als 37ºC. Es detecten crioglobulines en el 40%-50% dels pacients amb infecció per VHC, però només un 2%-5% presenten manifestacions clíniques. La CGM per VHC és més freqüent en els pacients de més edat, en casos d'infecció prolongada i en els pacients cirròtics. És la manifestació extrahepàtica més freqüent de la infecció per VHC[4].

*1. A causa de la naturalesa autoimmune de la crioglobulinèmia, el tractament es basa en fàrmacs immunosupresors com rituximab, corticosteroides i ciclosporina, associats sovint a la plasmafèresi. En la pacient del nostre cas, comencem tractament amb metilprednisolona 20 mg/12h, 3 dies i rituximab 375 mg/m2 setmanal, quatre setmanes.*

**Tots els pacients naïve o amb fracàs a un tractament previ, amb malaltia hepàtica crònica estable o descompensada a causa del VHC han de ser tinguts en compte per fer teràpia (A1).**

A més, han de començar tractament precoç pacients amb (A1):

- Fibrosi avançada (METAVIR score F2, F3 o F4)
- Cirrosi descompensada (Child-Pugh B or C)
- Pacients amb manifestacions extrahepàtiques clínicament rellevants
- Pacients amb recurrència post trasplantament
- Pacients amb risc de transmissió (homes que tenen sexe amb homes, UDVP, dones amb desig de gestació i pacients en Hemodiàlisi).

*2. Per tant, la pacient té indicacions d'inici de tractament de forma avançada.*

Cal recordar que el genotip 3, presenta unes característiques particulars ja que pot alterar el metabolisme lipídic, produir resistència a la insulina i esteatosi hepàtica. Hi ha una progressió més ràpida a cirrosi hepàtica i més incidència d'hepatocarcinoma[5,6]. Els pacients amb cirrosi hepàtica i fracàs previ a PEGIFN presenten altes taxes de recidiva i, en general, necessiten tractaments prolongats.

## CAS 3

Pacient de 55 anys, diagnosticat el 2010 d'hepatitis C, genotip 1b, grau de fibrosi F4. Presenta fracàs previ a PEGIFN + SOF + RBV. Ve a la farmàcia ambulatòria per començar tractament amb OBV/PTV/RTV+ DSV + RBV. Refereix prendre card marià en càpsules i cúrcuma en pols de forma habitual.

*1. Què hem de tenir en compte quan hi ha hagut fracàs previ a AAD? És correcte aquest tractament?*

*2. Quines recomanacions hem de fer sobre les teràpies alternatives?*

## DESENVOLUPAMENT DEL CAS

En aquest cas, el pacient ja havia fet tractament previ amb AAD sense obtenir l'RVS, i s'ha de tenir en compte aquest aspecte en el moment de fer la validació del tractament. Si hi ha un cert risc que el pacient hagi adquirit resistències a algun AAD, caldria plantejar-se si s'ha de fer un test de resistències a tots els pacients que han fet tractament previ amb AAD.

Com que hi ha pocs laboratoris que puguin determinar les resistències als AAD, no hi ha tests estàndard i no estan consensuades les proves a fer i com interpretar-les, **no és recomanable comprovar de forma rutinària les resistències abans de començar l'AAD (evidència B1).** S'han registrat resistències rellevants pels NS5A: ledipasvir i elbasvir en genotip 1a i 3. Actualment, sabem que el tractament amb SOF + PEGIFN+RBV només aconseguia taxes de RVS aproximades d'un 83-86%[1].

Les recomanacions de l'EASL del 2016 comprenen unes taules amb els tractaments disponibles en pacients amb fracàs previ a algun AAD. En el cas del nostre pacient, els tractaments disponibles amb fracàs previ a SOF+ PEGIFN + RBV, genotip 1b i grau de fibrosi F4 són : SOF+LDV+RBV, SOF+VLP+RBV, OBV/PTV/RTV + DSV+RBV, EBR/GZR+RBV, SOF/DCV+RBV tots d'una durada de 24 setmanes.

Pròximament sortirà comercialitzat SOF+VEL+ voxilaprevir (VOX), combinació pangenotípica que serà útil com a teràpia de rescat en pacients amb fracàs previ a tractaments amb AAD.

*1. En el nostre cas el tractament que decidim aplicar és correcte.*

I, com hem d'actuar quan un pacient utilitza teràpies alternatives de forma concomitant?

Les plantes medicinals contenen substàncies farmacològicament actives que potencialment poden interaccionar amb altres fàrmacs i produir hepatotoxicitat[7]. Per tant, hem de ser cauts a l'hora de començar qualsevol tractament farmacològic. El farmacèutic hospitalari ha de preguntar al pacient si segueix alguna teràpia alternativa i mitjançant fonts fiables ha de valorar si cal retirar-la o, per contra, la pot mantenir.

En aquest cas, el pacient pren cúrcuma (*Curcuma longa*) i card marià (*Silybum marianum*). Amb l'ajuda d'algunes bases de dades com la web del Memorial Sloan Kettering Center" About Herbs, Botanicals & Other Products", "Natural Standard and Natural Comprehensive Database"i el llibre "Stockley's Herbal Medicines Interactions" comprovem que la cúrcuma és inhibidora del CYP3A4 i la pg-p i el card és inhibidor del CYP3A4, UGT1A1 i OATP. Pel que fa al tractament a punt de començar, RTV és inhibidor potent del CYP3A4 i de l'UGT1A1, PTV és inhibidor del OATP1B i UGT1A1, OBV és inhibidor de l'UGT1A1 i DSV és substrat del CYP3A4 i inhibidor de l'UGT1A1. Com podem veure, hi ha un risc potencial d'augmentar les concentracions de tots els AAD.

*2. Per tant, recomanem al pacient que suspengui tots dos productes de forma preventiva fins a completar el tractament contra el VHC.*

## CONCLUSIONS

L'objectiu del tractament de l'hepatitis C crònica és obtenir l'RVS i evitar les complicacions de la infecció crònica per aquest virus. Els AAD han simplificat el tractament del VHC, i s'han caracteritzat per ser fàrmacs d'administració oral, amb menys efectes adversos i amb una durada més curta que els tractaments basats en PEGIFN. És important seleccionar l'opció terapèutica més adequada a cada pacient en funció de les característiques que presenta.

Principalment ens hem de fixar en l'adherència adequada al tractament. El farmacèutic hospitalari té un paper rellevant a l'hora de facilitar informació referent a l'administració i la gestió dels efectes adversos i de comprovar la presència d'interaccions potencials entre l'AAD, la medicació habitual i les possibles teràpies alternatives actives i de remarcar la importància de fer una adherència correcta.

## BIBLIOGRAFIA

1. Efectes de l'activitat física. Canal Salut. Generalitat de Catalunya. Dispo1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j. jhep.2016.09.001.
2. Saavedra Mitjans M et al. Changes in antiretroviral treatment due to interactions in co-infected patients who initiate treatment for chronic hepatitis C virus. 45th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Oslo, Noruega. 2016.
3. Bhipinder S et al. Alcohol Use and Treatment of Hepatitis C Virus: Results of a National Multicenter Study. Gastroenterology 2006; 130:1607–1616.
4. Mínguez Vega M, Panadero Tendero G. Enfermedades reumáticas: Actualización SVR. Capítulo 17: Crioglobulinemia. Unidad de Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante.
5. Bochud P, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Mullhaput B, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2009; 51:655-66.
6. Larsen C, Bousquet V, Delarocque E, Pioche C, Roudot F, Desenclos JC. Hepatitis C virus genotype 3 and the risk of severe liver disease in a large population of drug users in France. J Med Virol. 2010; 82:1647-54.
7. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an aloe vera preparation: A case report. World J Gastroenterol 2005; 11: 303-4.

# 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
FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

COFM
COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS de MADRID

## CASOS CLÍNICS

# Pacient geriàtric fràgil

**M. Martín,** facultatiu especialista, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona
**P. López,** facultatiu especialista, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona
**M. Vuelta,** facultatiu especialista, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona

### Interès i originalitat del tema

A escala mundial, una de les preocupacions que afecta la seguretat dels pacients és la conciliació del tractament farmacològic entre els diferents nivells assistencials.

Els errors de medicació són una de les causes principals de morbiditat en els pacients hospitalitzats. Les deficiències a l'hora de comunicar la informació són les responsables de fins a un 50% dels errors de medicació i de fins al 20% dels esdeveniments adversos a medicaments, als hospitals. La revisió de les històries clíniques mostra que la meitat dels errors de medicació es produeixen en processos relacionats amb la transició assistencial i en els canvis de responsable del pacient.

Els canvis que requereixen els pacients entre àmbits sanitaris són diversos i constants i poden afavorir l'aparició d'aquests esdeveniments adversos al llarg del procés.

El nostre hospital segueix un programa de conciliació de la medicació habitual que fem als pacients catalogats com a crònics complexos (PCC) que han de ser intervinguts quirúrgicament.

En el cas clínic triat es tracta d'un pacient fràgil, polimedicat i quirúrgic. Segons el tipus de pacient està recomanat fer conciliació de la medicació habitual a l'ingrés, durant l'estada hospitalària i a l'alta.

### DESCRIPCIÓ DEL CAS

#### Motiu de l'ingrés

Home de 81 anys, amb antecedents d'hemicolectomia per càncer de còlon que acudeix a urgències per un quadre de dolor abdominal intermitent, de predomini en hemiabdomen dret, de 24 hores d'evolució amb millora parcial amb paracetamol. A més, refereix algun episodi de vòmit i de deposicions aquoses (3-4 al dia) de dos dies d'evolució.

| Antecedents d'interès i tractament habitual | | |
|---|---|---|
| Flútter atípic + Insuficiència aòrtica moderada | → | Bisopropol 5mg/dia + Digoxina 0,25 mg/dia + Flecainida 100mg/12h + Àcid acetilsalicílic 100mg/dia |
| Transtorn afectiu bipolar | → | Quetiapina 25mg/dia + Lorazepam 1mg/8h + Lormetazepam 1mg/dia |
| Parkinsonisme secundari a fàrmacs | → | Somazina 500mg/dia |
| Hipertensió | → | Enalpril/Hidroclorotiazida 20/12,5mg/dia + Amlodipina 5mg/dia |
| Diabetes Mellitus tipus 2 | → | Metformina 850mg/12h + Simvastatina 20mg |
| | | Omeprazol 20mg (protecció) |

Llista de problemes farmacoterapèutics

1. Adequació de la medicació habitual a la situació del pacient.
2. Profilaxi tromboembòlica en pacient quirúrgic
3. Problemes de deglució en el pacient neurològic degeneratiu.
4. Gestió de la hiponatrèmia en el pacient hospitalitzat.

### SOAP 1: Adequació de la medicació habitual a la situació del pacient

**Subjectiu:** quadre de malestar general i dolor abdominal intermitent amb episodis de vòmits i deposicions aquoses.

**Objectiu:** se li fa PET-TC i s'observa un procés tumoral a nivell de l'anastomosi ileocòlica que li provoca una oclusió intestinal secundària. L'analítica d'urgència determina:

| | |
|---|---|
| Glucèmia | 91mg/dL (74-106 mg/dL) |
| Creatinina | 1,15mg/dL (0,7-1,3mg/dL) |
| Urea | 55,2mg/dL (18-46mg/dL) |
| $Na^+$ | 136mEq/L (136-145mEq/L) |
| $K^+$ | 3,9mEq/L (3,5-5,1mEq/L) |
| Hb | 12g/dL (13-17g/dL) |
| Hematòcrit | 37,7% (40-50%) |
| Leucòcits | $8,51x10^9$/L (4-12,9/L) |

**Anàlisi:** se li fa una laparotomia exploradora urgent que mostra la massa tumoral que engloba l'antiga anastomosi ileocòlica impossible de ressecar, motiu pel qual es decideix fer-li una ileostomia de descàrrega. La medicació prescrita postoperatòria és:

| Fàrmac | Dosi | Freqüència | Via |
|---|---|---|---|
| Mesures no farmacològiques: dieta absoluta, control diuresi i deposicions i control glicèmies/6h | | | |
| Omeprazol 40mg | 40mg | A les 9h | IV |
| Ondansetron 8mg | 4mg | 8 si precisa | IV |
| Insulina actrapid 100 UI/mL (En funció de les glicèmias: <120mg/dL:0UI, 120-180:2UI 181-220:4UI, 221-280:6UI, >320:10UI) | * | 6 segons glicèmies | SC |
| Glucosalí 3,3% + 0,3% 500mL | 500mL | Cada 8h | PIV |
| Digoxina 0,5mg/mL | 0,25mg | Cada 24h | IV |
| Flecainida 150mg/15mL | 100mg | Cada 12h | IV |
| Paracetamol 1g/100mL | 1g | Cada 8h | IV |

Posteriorment, es fa una consulta al Servei de Farmàcia per conciliar el tractament del pacient.

La conciliació és un procés formal i protocol·litzat de comparació sistemàtica de la medicació habitual del pacient amb la medicació prescrita després d'una transició assistencial o d'un trasllat dins del mateix nivell assistencial amb l'objectiu d'analitzar i resoldre les discrepàncies detectades, documentar-les i comunicar els canvis, perquè els pacients rebin tots els medicaments necessaris. Les possibles discrepàncies que es poden trobar són: omissió del medicament, diferent dosi, freqüència o via d'administració, prescripció incompleta, medicament equivocat, duplicitat, interacció clínicament rellevant, manteniment de medicació contraindicada amb la nova situació del pacient.

S'ha de tenir en compte la situació actual del pacient per fer la gestió perioperatòria dels fàrmacs ja que s'ha calculat que fins a un 50% dels pacients sotmesos a cirurgia prenen medicació de forma continuada o crònica. Aquest fet pot comportar diversos problemes:

- La interrupció de la medicació habitual pot dificultar el control de la malaltia i provocar un desenvolupament de símptomes de retirada.
- En el procés operatori, l'ús de medicaments que puguin interaccionar amb els fàrmacs anestèsics.
- La continuació de certs fàrmacs pot fer augmentar els riscos inherents al procediment quirúrgic.

Al nostre hospital tenim un protocol de conciliació de la medicació que consisteix en:

- Formalitzar una interconsulta de conciliació de la medicació al Servei de Farmàcia.
- Obtenció de la medicació habitual del pacient i realització d'una entrevista clínica al pacient (o del cuidador).
- Comparació de forma detallada la medicació habitual del pacient amb la prescrita en l'ingrés.
- Registre de la medicació habitual en la història clínica informatitzada del pacient.

Segons els grups farmacològics de la medicació habitual, les recomanacions són aquestes:

1)Psiquiàtrica
   - Benzodiazepines (lorazepam i lormetazepam): recomanat el dia de la cirurgia administrar la dosi habitual i en el postoperatori, reprendre al més aviat possible.
   - Antipsicòtics (quetiapina): dosi habitual el dia de la cirurgia i reprendre quan el pacient toleri via oral.

2) Antihipertensius
   - Antagonistes del calci (amlodipina): el dia de la cirurgia, es recomana la dosi habitual i després de la cirurgia, mentre no estigui disponible la via oral és preferible prescriure captopril sublingual o furosemida per via intravenosa.
   - IECA (enalapril): el dia de la cirurgia, les dosis habituals recomanades i quan sigui possible reprendre la via oral. En cas d'allargar-se la no disponibilitat de la via oral es recomana recórrer a alternatives.

3) Fàrmacs per a fibril·lació auricular i insuficiència cardíaca:
   - Digoxina: el dia de la cirurgia, administrar la dosi habitual i restablir quan la via oral estigui disponible. Si està més d'un o dos dies amb el tracte gastrointestinal sense funcionar, recórrer a la via intravenosa i reduir un 33% la dosi que porti per via oral.
   - ß-blocadors (bisoprolol): el dia de la cirurgia a dosis habituals i administrar en les 12-72h següents. Si no és possible, cal recórrer a prepa-

rats intravenosos (metoprolol, esmolol).
- Antiarítmics (flecaïnida): el dia de la cirurgia administrar la dosi habitual i restablir quan la via oral estigui disponible.

Un altre aspecte a tenir en compte en pacients quirúrgics és la disponibilitat de la via oral els dies posteriors a la cirurgia. Si el pacient tolera la via oral, passar a la teràpia seqüencial, és a dir, substituir els fàrmacs de via parenteral a via oral o per un altre equivalent terapèutic. Els criteris de pas de via parenteral a via oral són:

- El tracte gastrointestinal ha de ser funcional (absència de malabsorció, ili post-quirúrgic o hemorràgia digestiva).
- El pacient ha d'haver estat capaç de menjar o ingerir medicaments per via oral en les últimes 24 hores.
- Absència de nàusees, vòmits, risc d'aspiració o diarrea greu.
- El medicament ha d'estar disponible en formulació per via oral i presentar una biodisponibilitat elevada per aquesta via.

**Pla**

Obtenir la medicació habitual del pacient accedint a la prescripció electrònica i a continuació fer l'entrevista al cuidador.

La medicació obtinguda és

| Fàrmac | Dosi | Freqüència | Via |
|---|---|---|---|
| Somazina 500mg | 500mg | Cada 24h | Oral |
| Simvastatina 20mg | 20mg | Sopar | Oral |
| Quetiapina 25mg | 25mg | Nit | Oral |
| Enalapril/Hidroclorotiazida 20/12,5mg | 20/12,5mg | Esmorzar | Oral |
| Lorazepam 1mg | 1mg | Cada 8h | Oral |
| Lormetazepam 1mg | 1mg | Nit | Oral |
| Omeprazole 20mg | 20mg | A les 8h | Oral |
| Paracetamol 650mg | 650mg | Si precisa | Oral |
| Àcid acetilsalicílic 100mg | 100mg | Menjar | Oral |
| Amlodipina 5mg | 5mg | Esmorzar | Oral |
| Flecaïnida 100mg | 100mg | Cada 12h | Oral |
| Bisprolol 5mg | 5mg | Esmorzar | Oral |
| Metformina 850mg | 850mg | Cada 12h | Oral |
| Digoxina 0,25mg | 0,25mg | Cada 12h | Oral |

Es compara la medicació prescrita a l'ingrés amb la medicació habitual i s'adequa tenint en compte la gestió perioperatòria.

Fem les intervencions farmacèutiques següents:

1. Quetiapina: administrar per via oral amb la mínima quantitat d'aigua
2. Amlodipina: substituir per captopril 25 mg sublingual
3. Flecaïnida intravenosa: suspendre
4. Digoxina intravenosa: reduir la dosi a 0,125 mg/dia
5. Recomanar la teràpia seqüencial i la represa de la medicació habitual del pacient quan estigui disponible la via oral.

## SOAP 2. Profilaxi tromboembòlica en pacient quirúrgic

**Subjectiu:** no és procedent.

**Objectiu:** avaluar el risc de tromboembolisme mitjançant l'escala de Caprini.

**Anàlisi:** en pacients hospitalitzats amb cirurgia no ortopèdica s'aconsella calcular el risc de tromboembolisme amb l'escala de Caprini que ajuda a estratificar als pacients amb cirurgia general (gastrointestinal, abdominal i pèlvica, vascular i mama). Aquesta escala consisteix en una sèrie de factors de risc que s'agrupen en categories amb diferent puntuació.

| Cada factor de risc: 1 punt |
|---|
| Edat 40-60 anys |
| Antecedents de cirurgia major en les últimes 4 setmanes |
| Varius EEII |
| Edemes EEII |
| Malaltia inflamatoria intestinal |
| Obesitat IMC>30 Kg/m2 |
| IAM (<1 mes) |
| MPOC |
| Pneumopatia greu incloent pneunònia (<1 mes) |
| Sepsi (<1 mes) |
| Insuficiència cardíaca (<1 mes) |
| Immobilització |

| Cada factor: 2 punts |
|---|
| Edat 61-74 anys |
| Cirurgia major (> 1h) |
| Artroscòpia (> 1h) |
| Cirurgia laparoscòpica (> 1h) |
| Antecedents de malaltia maligna |
| Via venosa central |
| Obesitat mórbida IMC>40Kg/m2 |

| Cada factor de risc: 3 punts |
|---|
| Edat >75 anys |
| Cirurgia major (2-3h) |
| Antededents de malaltia tromboembólica venosa |
| Història familiar de trombosi, TEP, TVP |
| Càncer actiu |
| Trombofília congènita o adquirida |
| Síndrome postrombòtica |
| Obesitat>50Kg/m2 |

| Cada factor: 5 punts |
|---|
| Recanvi de maluc o genoll |
| Fractura de maluc o pelvis (<1 mes) |
| Ictus (<1 mes) |
| Politraumatisme (<1 mes) |
| Lesió de mèdul·la espinal aguda |
| Cirurgia major (>3h) |

**Pla**

Una vegada feta l'escala de Caprini al pacient, aquests són els criteris que presenta:

- Cirurgia laparoscòpica (>1h): 2 punts
- Edat >75 anys: 3 punts
- Càncer actiu: 3 punts

En aquest cas, el pacient presenta una puntuació de 8 raó per la qual es considera pacient de risc alt. Per tant, com que se li ha fet cirurgia abdominal, la recomanació és profilaxi farmacològica de durada prolongada (quatre setmanes) amb heparina de pes molecular baix.

### SOAP 3. Problemes de deglució en el pacient neurològica degenerativa

**Subjectiu:** agitat i distímic

**Objectiu:** no és procedent

**Anàlisi:** a l'ingrés el pacient presenta episodis d'agitació i depressió motiu pel qual es decideix fer una interconsulta a psiquiatria. Després de la valoració i sobre la base de la malaltia psiquiàtrica que presenta (trastorn afectiu bipolar) se li prescriu àcid valproic 500 mg, comprimits d'alliberació prolongada 500 mg; la prescripció aconsella triturar a causa dels problemes de deglució del pacient.

Els pacients amb dificultats de deglució formen un col·lectiu ampli que correspon a diferents especialitats mèdiques i quirúrgiques com pediatria, medicina intensiva, geriatria i cirurgia digestiva, entre altres. La disfàgia és molt freqüent en les malalties neurològiques i neurodegeneratives. Afecta més del 50% de pacients amb Parkinson i el 85% amb Alzheimer.

En pacients amb problemes de deglució a sòlids es recomana formes farmacèutiques líquides o sòlides fàcilment dispersables com: comprimits efervescents, comprimits sublinguals o comprimits bucodispersables.

Com que el pacient presenta una ileostomia s'ha de tenir en compte l'absència de còlon i l'alteració del temps de trànsit intestinal i per això s'ha d'estudiar el tipus de medicaments que receptem a la persona portadora d'una ileostomia. En aquests pacients els medicaments ideals són comprimits sense capa entèrica o líquids. Per contra, els medicaments amb capa entèrica o d'alliberament prolongat poden no ser absorbits i anar sencers a la bossa de la ileostomia i per tant no aportar cap benefici. Tal és el cas de l'àcid valproic d'alliberament controlat contingut en una matriu que allibera el principi actiu i que s'excreta de forma inalterada.

**Pla**

Substituir la forma farmacèutica d'àcid valpròic comprimits d'alliberació prolongada per una presentació en solució oral. Aquest canvi es decideix per dos motius:

- La forma farmacèutica d'alliberament prolongat presenta una matriu que pot obstruir l'orifici de sortida de la ileostomia.
- Els problemes de deglució (grandària del comprimit).

Canvi de posologia de l'àcid valproic, solució oral a 200 mg, cada 8 hores per la diferent farmacocinètica de les formes farmacèutiques.

### SOAP 4. Gestió de la hiponatrèmia en el pacient hospitalitzat

**Subjectiu:** somnolent, desorientat

**Objectiu:** natrèmia

| Dia | Valors de sodi (mEq/L) |
|---|---|
| 0 | 136 |
| 1 | 138 |
| 2 | 135 |
| 3 | 131 |
| 4 | 129 |
| 5 | 127 |

**Anàlisi:** la hiponatrèmia es caracteritza per ser un trastorn electrolític freqüent en edat avançada (prevalença aproximada del 10%). Les causes més comunes són: síndrome de secreció inadequada de l'hormona antidiürètica (SIADH), excés de consum d'aigua, insuficiència cardíaca, renal, hepàtica i suprarenal, pèrdua per vòmits o diarrea, hipotiroïdisme, fàrmacs.

Els fàrmacs coneguts que produeixen hiponatrèmia són:

| Grup de fàrmacs | Fàrmacs | Mecanisme |
|---|---|---|
| Antidepressius | Clomipramina, Venlafaxina (ISRS) | Es desconeix, però se sugereix un augment de l'ADH |
| Antipsicòtics | Haloperidol, Olanzapina, Risperidona | Mitjançant l'acció de la serotonina (induint alliberació d'ADH) |
| Diurètics | Tiazídics (Hidroclorotiazida, Clortalidona) | Inhibició de la reabsorció de Na (indueix la secreció d'ADH) |
| Antiepilèptics | Carbamazepina, Oxcarbazepina, Àcid valproic | Es desconeix, però se sugereix augment de la sensibilitat a l'acció a l'ADH |
| Anàleg de l'ADH | Desmopresina | Bàsicament en sobredosificació |

S'associa a factors de risc com edat avançada (reducció del contingut d'aigua, disminució del flux renal i alteració de la reabsorció de $Na^+$), dieta, clima, estrès i exercici extrem.

Les manifestacions clíniques varien segons la gravetat i els nivells plasmàtics de sodi:

- Hiponatrèmia lleu (130-135 mEq/L): generalment asintomàtica
- Hiponatrèmia moderada (125-130 mEq/L): nàusees i malestar general
- Hiponatrèmia greu (<125 mEq/L): cefalea, letargia i desorientació

En el nostre cas, la gravetat de la hiponatrèmia és moderada ja que el pacient presenta uns nivells de sodi d'entre 125-130 mEq/L i els símptomes no són greus.

Durant la validació farmacèutica revisem les analítiques i veiem que els nivells de sodi han anat disminuint progressivament al llarg de l'ingrés fins a presentar una situació de hiponatrèmia. En revisar la història clínica del pacient, detectem que anteriorment ja havia presentat episodis de hiponatrèmia secundària a fàrmacs. Per tant, s'orienta com hiponatrèmia secundària a àcid valproic.

**Pla**

El Servei de Farmàcia recomana suspendre el tractament amb àcid valpròic a causa dels episodis de hiponatrèmia previs, relacionats amb aquesta medicació i recomana restaurar els nivells normals de sodi. Mitjançant la fórmula de dèficit de sòdic calcula les quantitats necessàries per restablir els nivells:

Dèficit de sodi = [140 – Na plasmàtic (mmol/L)] x pes corporal (Kg) x FC ◊ [140 – 128] x 70 x 0,35 = 294 mEq (el factor de correcció (FC) depèn si és 0,6 en homes, 0,5 en dones i 0,35 en ancians.

El total de mEq necessaris es reparteix entre sèrum fisiològic endovenós i aportació oral de clorur sòdic. Es recomana prescriure sèrum fisiològic 0,9% 500 ml cada 8 hores i clorur sòdic oral en esmorzar, dinar i sopar (294 mEq diaris).

Al cap de dos dies, s'aconsegueix 132 mEq/L de sodi (valors normals 135-145 mEq/L). Es decideix suspendre l'aportació oral de sodi i continuar l'aportació de sèrum fisiològic endovenós per mantenir els nivells de sodi en els valors normals.

## BREU DISCUSSIÓ I APORTACIÓ FARMACÈUTICA

La conciliació de la medicació adquireix una importància màxima en PCC i polimedicats per evitar o resoldre problemes derivats de discrepàncies entre la medicació habitual del pacient i la prescripció hospitalària. A més, en el cas del pacient pluripatològic que ingressa per ser tractat quirúrgicament s'ha de valorar el risc/benefici de mantenir la medicació o suspendre-la i també avaluar la necessitat de profilaxi antritrombotica, mitjançant l'escala de Caprini.

Sovint aquests pacients presenten una capacitat de deglució disminuïda i a més, en aquest cas, el pacient era portador d'una ostomia, motiu pel qual era important valorar la forma farmacèutica més adient.

En els pacients ingressats, es necessari revisar les històries clíniques (motiu d'ingrés, antecedents, tractament farmacològic habitual, la malaltia actual i l'evolució clínica del pacient) per detectar qualsevol tipus de problema farmacoterapèutic i fer les recomanacions pertinents. En aquest cas, es detecta la reacció adversa de la hiponatrèmia associada a l'àcid valproic i es suggereix la reposició adequada dels nivells de sodi.

Cal fer atenció farmacèutica longitudinal ja que és el farmacèutic clínic qui té una visió conjunta de les actuacions dels diferents equips especialitzats.

# El farmacèuticonline
# sempre al seu costat

## www.farmaceuticonline.com

... i molt més

SALUT PÚBLICA

# Brot de salmonel·losi causat per Salmonel·la agona a França el 2017

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

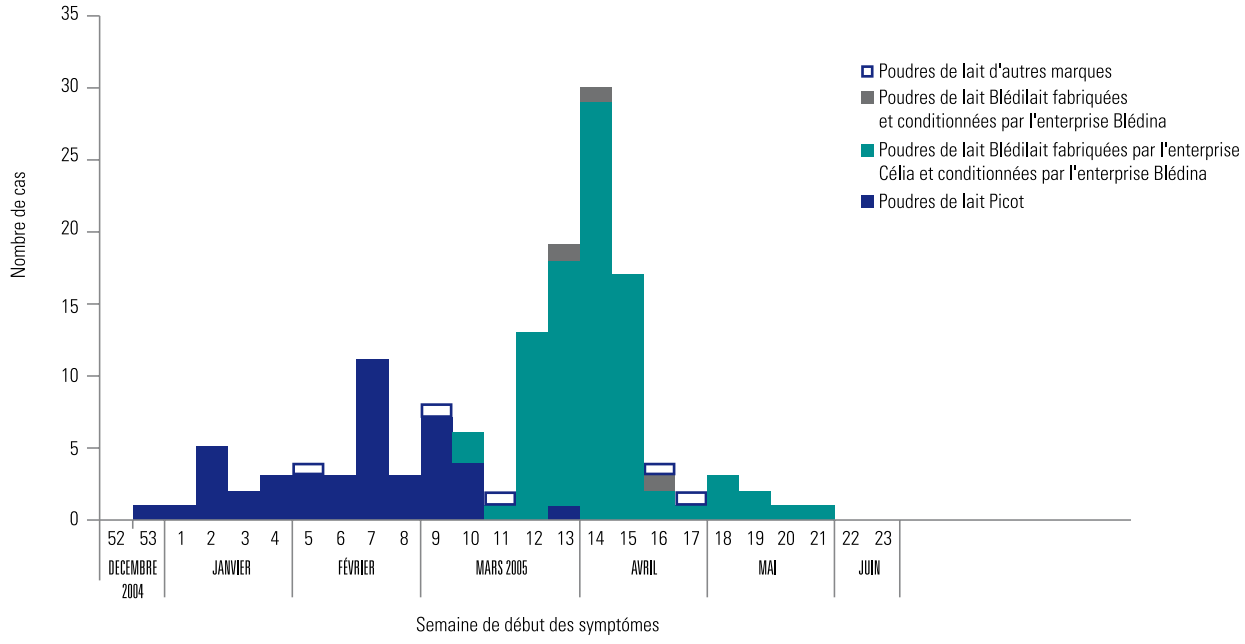
La salmonel·losi és una malaltia infecciosa que acostuma a aparèixer en forma de brots, afecta tant humans com animals, generalment provoca un quadre clínic asimptomàtic o gastrointestinal lleu: diarrea acompanyada de sang i moc, o no, dolor abdominal i febre, amb nàusees i vòmits o sense[1]. Es tracta d'una toxoinfecció alimentària (TIA) ja que la principal via de transmissió és la ingesta d'aliments contaminats amb bacteris del gènere *Salmonella* que es manifesta després d'un període d'incubació de 16-48 hores posterior a la ingesta. El tractament recomanat és bàsicament la hidratació del pacient[1].

El gènere *Salmonella* és de la família de les enterobacteriàcies. Es tracta de bacteris gramnegatius, mòbils, aerobis i anaerobis facultatius, que creixen bé en el medis usuals de cultiu. Aquest gènere està format per dues espècies: Salmonella enterica i Salmonella bongoi. La primera la formen sis subespècies: I o entèrica, II o salamae, IIIa) o arizonae, IIIb) o diarizonae, IV o houtanae i VI o índica. De les dues espècies n'hi ha múltiples serovarietats (serogrups i serotips) que d'acord amb l'esquema Kauffmann-White es classifiquen segons tres tipus d'antígens: l'antígen somàtic (O), l'antigen flagel·lar de primera fase (H1) i l'antigen flagel·lar de segona fase (H2). De vegades s'incorpora un quart antigen: el capsular (Vi)[1].

Els diferents tipus de serotips, del quals n'hi ha 2.523[2], es classifiquen en tres grups, segons si estan adaptats o no a hostes o ambients específics: els serotips adaptats a l'home (Typhi, Paratyphi A, B i C, i Sendai), els serotips ubics o no adaptats a hostes específics (Enteritidis i Typhimurium) i els serotips adaptats a animals[1].

*Salmonella agona* és el desè serotip més freqüent en els ésser humans entre els estats de la Unió Europea (UE) i l'Espai Econòmic Europeu (EEE). Per al

**Figura 1. Corba epidèmica en relació amb els aliments fabricats. Brot del 2005[4]**



període 2012-2016, un total de 26 països van notificar entre 400 i 581 casos anuals corresponents majoritàriament al Regne Unit (30%), Alemanya (16%) i França (14%). Els grups d'edat més afectats van ser els adults entre 25-44 anys (23%) i els nens per sota de cinc anys (22%). No es van trobar diferències significatives entre homes i dones[3].

En el període 2010-2015 es van notificar nou brots d'origen alimentari. En tres (un a Àustria, un a Croàcia i un a Dinamarca) que van causar 27 casos, un dels quals va ser hospitalitzat), no va ser possible determinar l'aliment origen del brot. En els altres sis (tres al Regne Unit, dos a Alemanya i un a Finlàndia) que van causar 548 casos humans, set dels quals van haver de ser hospitalitzats), es va poder determinar l'aliment origen del brot. L'any 2016, el Regne Unit va detectar un únic brot del qual no se'n va poder identificar l'aliment implicat[3].

En el període 2004-2016 es van detectar 1.337 mostres positives d'aliments, 4.386 mostres positives en animals i 637 mostres positives en pinsos per *Salmonella agona*[3].

## Els antecedents. El brot de 2005

Un brot de salmonel·losi causat per *Salmonella agona* va ser detectat a França el 3 de març de 2005. Entre desembre del 2014 i maig del 2005 es van comunicar 141 casos de salmonel·losi en lactants d'1 a 12 mesos (veure figura 1), 50 dels quals van ser hospitalitzats (36%) entre 1 i 14 hores, i l'evolució va ser favorable en tots. Les manifestacions clíniques van ser el típic quadre gastrointestinal (veure taula 1)[4].

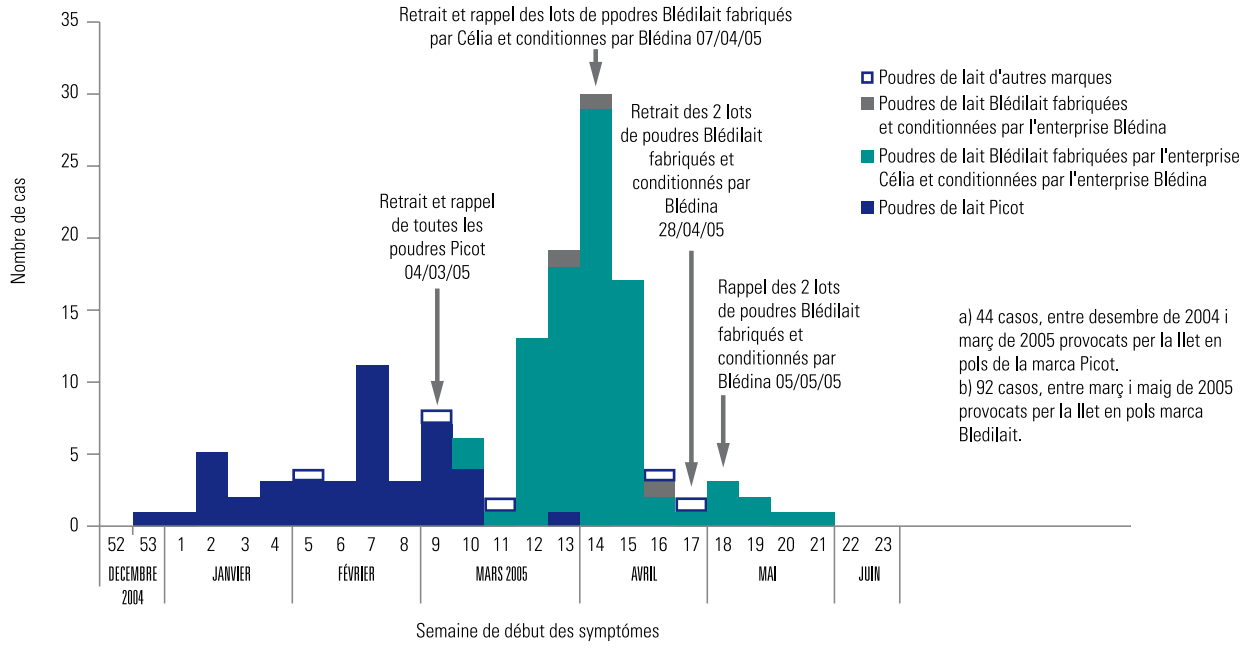
Es van aplicar anàlisis de mostres d'aliments, ambientals i humanes mitjançant la tècnica de comparació de l'ADN en electroforesi de camp polsant (PFGE) i es van detectar nou mostres positives per Salmonella agona en humans, una mostra positiva en llet en pols de la marca Picot, cinc mostres positives en la llet en pols de les marques Bleditlait i sis mostres ambientals positives a l'empresa fabricant Celia (quatre mostres en una torre de refrigeració i dues en la cadena de

**Taula 1. Quadre clínic dels 141 lactants afectats. Brot del 2005[4]**

| Símptomes | N afectats | % Afectats |
|---|---|---|
| Diarrea | 140 | 99 |
| Diarrea sanguinolenta | 79 | 56 |
| Febre | 105 | 75 |
| Dolor abdominal | 63* | 46 |
| Vòmits | 55 | 39 |
| Nàusees | 43* | 31 |
| Altres (fatiga, somnolència, etc) | 17 | 12 |

* Sobre 138 casos.

**Figura 2. Corba epidèmica en relació amb els aliments retirats del mercat. Brot del 2005[4]**



condicionament)[4]. Les accions portades a terme per l'empresa Celia, ubicada a Craon, van consistir a retirar tots els lots dels productes sospitosos (veure figura 2).

## El brot de 2017

La identificació d'aquest brot es va produir a finals de novembre de 2017, quan el Centre Nacional de Referència (NRC) de Salmonella va assenyalar un augment inusual de casos de salmonel·losi per Salmonella agona entre lactants de menys de sis mesos, amb 22 casos identificats entre agost i novembre del 2017. L'1 de desembre del 2017, els professionals sanitaris de l'Institut Nacional Francès de Salut Pública (Santé Publique France o SPF) es van entrevistar amb els cuidadors de vuit d'aquests infants i van identificar el possible consum de llet infantil en pols d'una sola empresa com a font potencial d'aquest brot. Aquesta empresa era Lactalis Internacional (abans denominada Celia), ubicada a Craon, i era la mateixa industria que estava associada al brot de *Salmonella agona* del 2005[5].

El dia 2 de desembre de 2017, les autoritats sanitàries van posar en marxa una investigació ambiental a l'empresa fabricant i aquesta voluntàriament va retirar del mercat els lots dels tres productes inicialment implicats (llet en pols marques A, B, C), que representaven 200.000 unitats[3,5]. El 10 de desembre de 2017, després que els pares d'un cas informessin de l'ús exclusiu d'un quart producte (llet en pols marca D), i a la llum dels resultats preliminars de les investigacions ambientals que confirmà l'associació amb una única instal·lació (torre de refrigeració d'assecat), l'empresa va retirar totes les llets en pols sospitoses (marques A, B, C, D i E) fabricades a la instal·lació des de mitjans de febrer del 2017, i que representava 620 lots implicats[3,5]. Com a mesura de precaució, el 22 de desembre de 2017, l'empresa va retirar voluntàriament tots els productes fabricats o processat (incloent-hi aquells que no eren llets infantils) a la torre de refrigeració d'assecat des del 15 de febrer del 2017, cosa que representava 720 lots addicionals[3,5]. El dia 17 de gener del 2018, una tercera retirada massiva de productes va tenir lloc, i aquesta vegada per incloure tots els productes fabricats a l'empresa Lactalis International, ubicada a Craon, sense distinció ni de lots ni de dates de fabricació[6].

El dia 4 de desembre de 2018, les autoritats sanitàries van comunicar al Sistema d'Alerta Ràpida de productes Alimentaris i Pinsos (RASFF) i a la xarxa internacional de seguretat alimentària (INFOSAN) de l'OMS després de confirmar que alguns dels productes afectats havien estat importats a països tercers va decretar suspesa comercialització i va prohibir exportar els aliments sospitosos[3,5]. El 6 de desembre del 2017, les autoritats sanitàries franceses van emprendre una investigació urgent EPI UIS-450 per obtenir informació mitjançant el Sistema d'Informació Epidemiològica Intel·ligent dels Aliments i les Malalties Transmissibles i les Zoonosis dependent del Centre Europeu de Prevenció i Control de Malalties (ECDC). Quinze països de la UE van respondre a aquesta investigació i van declarar, pel 2017, els casos de salmonel·losi per *Salmonella agona*, en lactants i infants, següents: Bèlgica (n=4), Alemanya (n= 2), Grècia (n=1), Noruega (n=1), Espanya (n=2) i Suècia (n=1), Regne Unit (n=1), Àustria (n=0) Dinamarca (n=0), Finlàndia (n=0), Irlanda (n=0), Luxemburg (n=0), Països Baixos (n=0) i Eslovènia (n=0).

Fins al 11 de gener de 2018, s'havien identificat 37 casos a França, tots confirmats, un cas a Espanya i un cas a Grècia (veure figura 3). Pel que fa als 37 casos a França (21 noies i 16 nois) tots presentaven símptomes gastrointestinals: 34 diarrea, 23 diarrea sagnant, 26 febre, 13 vòmits i cap cas no presenteven ni infecció sanguínia ni meningitis. L'edat mitjana era de quatre mesos (rang: dues setmanes- nou mesos) i la distribució dels casos era en 10 regions diferents de França[5].

A Espanya, el dia 11 de desembre de 2017, l'Agència Espanyola de Consum, Seguretat Alimentària i Nutrició (AECOSAN) va rebre notícies de l'alerta emesa per les autoritats sanitàries franceses. Després de contactar amb l'empresa Lactalis Nutricion Iberica SLU i amb el RASFF, els responsables de l'AECOSAN va decidir, en data 12 de desembre del 2017, retirar del

mercat espanyol diversos lots de llets infantils de les marques Sanutri, Damira i Puleva. Arran de la retirada massiva del 21 de desembre del 2017, Lactalis Nutricion Ibérica va comunicar a l'AECOSAN de la retirada de 30 lots de les llets infantils en pols de les marques Sanutri i Damira, les farinetes de cereals Puleva Bebé i un mòdul de nutrició a base de maltodextrina en pols. Aquesta llista es va ampliar amb la retirada massiva del 17 de gener de 2018[6] (veure taula 2).

A Espanya, es van detectar 2 casos al País Basc relacionats amb el brot de *Salmonella Agona*. El primer va ser publicat el 12 de desembre de 2017, un lactant hospitalitzat a l'hospital Cruces que havia consumit una mostra gratuïta de llet infantil en pols Marca G. El segon cas es va saber el tres de febrer de 2018, un lactant hospitalitzat a l'Hospital Universitari de Basurto que havia consumit llet infantil en pols[7].

### La investigació microbiològica del brot

Entre l'1 de gener i el 12 de desembre del 2017, l'NCR va dur a terme 88 aïllaments de genoma de Salmonella agona mitjançant la tècnica de la seqüenciació d'alt rendiment (WGS), de mostres humanes de França i Espanya[3]. L'institut Pasteur va determinar el mateix serotip per a tots els aïllaments: MLST ST13 basat en l'esquema 7-MSLT. L'anàlisi filogenètica dels 88 genomes va determinar el genoma de referència Salmonella Agona SL483 (Genbank accession no. NC_011149).

El 13 de desembre del 2017, França va informar que els cultius de les soques mostraven característiques bioquímiques atípiques i, contràriament a la majoria de poblacions de Salmonella, aquesta soca no produïa H2S i gas després de 18 hores d'incubació en mitjans de cultiu Kligler agar ferro. Aquest tret bioquímic particular va ser trobat en els 39 aïllats investigats: 37 a

França, un a Espanya i un altre a Grècia. Aquests aïllaments incloïen els 37 aïllaments agrupats per WGS i confirmaven que el clúster de 37 aïllats (36 a França i un a Espanya) formava part del mateix brot .

### La investigació alimentària del brot

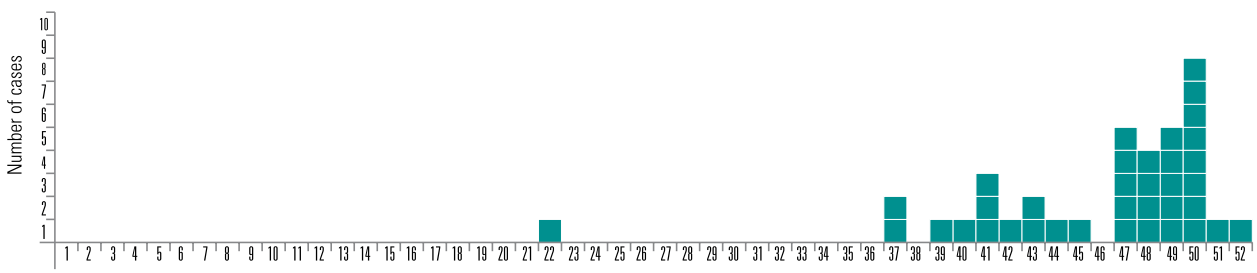
A més de la comunicació del brot tant per via de la xarxa europea (RASFF) com per la de la xarxa mundial (INFOSAN) de seguretat alimentària, el Centre Europeu de Prevenció i Control de Malalties (ECDC) i l'Agència Europea de Seguretat Alimentària (EFSA) treballen de manera coordinada per fer l'avaluació conjunta d'aquest brot i animen a tots els països a fer la seqüenciació del genoma per saber-ne l'abast. També s'ofereixen a prestar aquest servei als països que no tenen la capacitat de fer-lo[5].

Tot i que no es descarta que puguin aparèixer nous productes i nous països implicats, en data 15 de gener del 2018, 13 països de la UE (Bèlgica, Bulgària, Xipre, República Txeca, França, Grècia, Irlanda, Països Baixos, Romania, Eslovènia, Eslovàquia, Espanya i la República Txeca i el Regne Unit) i 54 països tercers, han estat afectats per aquest brot[3,5].

### La investigació ambiental del brot

L'institut Pasteur va confirmar que els brots del 2005 i del 2017 eren causats per la mateixa soca de Salmonella agona, aïllada en una torre de refrigeració d'assecat i que va romandre 12 anys en la mateixa

**Figura 3. Corba epidèmica del 37 casos notificats a França. Brot del 2017[5]**



instal·lació[8]. Els avanços científics van permetre fer proves noves a les soques conservades del 2005 i arribar a aquesta conclusió[3,5,8].

### Les mesures de control a França

Des de la declaració del brot, les autoritats sanitàries van informar pares i cuidadors, van aconsellar-los de no fer servir els productes implicats i van recomanar-los pràctiques d'higiene apropiades per preparar els biberons. En cooperació amb la Societat Francesa de Pediatria, van assessorar sobre les opcions de llets infantils en pols alternatives, i van informar tant els pediatres i les maternitats com els professionals de la salut[5].

El Ministeri de Salut va posar en marxa un servei d'atenció telefònica per a pares i cuidadors afectats. Tots els productes recuperats es van publicar a la pàgina web del ministeri responsable dels assumptes dels consumidors[5].

## Discussió

El nombre de casos associats a aquest brot probablement ha estat subestimat ja que és possible que els casos amb símptomes lleus no hagin consultat un professional de la salut o no s'hagin fet les investigacions diagnòstiques completes (mostra de femta, cultiu i identificació del serotip) que haurien permès identificar l'agent causal. Malgrat aquesta possibilitat, donada l'àmplia distribució dels productes implicats i el relativament escàs nombre dels casos notificats, el nivell de contaminació dels aliments implicats l'hem de considerar baix[5].

No obstant això, les autoritats sanitàries franceses han fet una anàlisi de la situació per esbrinar quines han estat les causes d'aquest brot i com evitar una situació semblant en un futur: 38 lactants hospitalitzats, prop de 80 països afectats i 7.000 tones de productes alimentosos retirats del mercat[8].

Pel que fa a l'empresa Lactalis, Emmanuel Besnier, director executiu, va declarar que la companyia havia desinfectat les instal·lacions poc després de la compra de l'empresa (2006), però va admetre que el problema de la salmonel·la podria haver tornat després de les obres de renovació de la fàbrica i que es podria haver desenvolupat durant diversos mesos. Així, Salmonella agona la van detectar els controls interns fets a l'agost, al novembre i al desembre del 2017. L'empresa va fer les tasques de descontaminació corresponents, però només en va informar les autoritats sanitàries el desembre del 2017, quan van sortir els primers casos de nadons afectats. A començaments del 2018, l'empresa va tancar per fer la descontaminació i la torre de refrigeració va quedar clausurada indefinidament[8].

Pel que fa a les autoritats sanitàries, aquestes van dir que si bé van inspeccionar l'empresa, l'agost del 2017, no van passar per la zona de producció de la llet infantil en pols. També van confirmar que l'empresa no tenia cap obligació d'informar sobre les seves troballes[8].

Respecte a les cadenes de distribució d'aliments tampoc no es van fer les coses de manera correcta. Així, les cadenes de supermercats Leclerc i Carrefour van confessar haver venut productes de Lactalis molt després que l'empresa n'anunciés la retirada[8].

Amb tot, el govern francès va responsabilitzar d'aquest brot tant l'empresa fabricant com a les empreses distribuïdores i el president Macron va dir que, "hi hauria tolerància zero de l'estat". A més, l'organització "Associació de víctimes de llet contaminada per Salmonella" va qualificar aquesta crisi d'"un escàndol de salut a una escala sense precedents" i representa les famílies dels afectats en les demandes contra l'empresa Lactalis[8].

## Conclusió

Un cop acabi tant la investigació sanitària com la investigació judicial es podran determinar amb més precisió quines han estat les causes i quines mesures caldrà prendre en un futur per evitar l'aparició d'un altre brot.

Les polítiques de seguretat alimentària han d'anar destinades a la protecció de la salut dels ciutadans, sobretot si es tracta de població vulnerable com és el cas dels nadons. L'administració sanitària ha de garantir aquesta protecció de la salut i l'administració judicial ha de demanar les responsabilitats legals quan aquest dret no és respectat.

## Taula 2. Aliments retirats del mercat a Espanya. Brot del 2017[6].

### Productes afectats a data 11/12/2017

| Producte | Lot | Consum preferent |
|---|---|---|
| DAMIRA 2000 400gx12ES | 17000012491 | 14/03/2019 |
| | 17000012855 | 31/05/2019 |
| | 17000013557 | 22/09/2019 |
| | 17000013699 | 31/10/2019 |
| | 17000013854 | 23/11/2019 |
| | 17000013202 | 01/08/2019 |
| DAMIRA 2000 400gx6 | 17000012491 | 14/03/2019 |
| | 17000012855 | 31/05/2019 |
| SANU DAMIRA arròs hidrolitzat 400gx6 | 17000012490 | 13/03/2019 |
| DAMIRA PRO1 | 17000013700 | 01/11/2019 |
| DAMIRA PRO2 460gx12 | 17000012509 | 15/03/2019 |
| | 17000012857 | 31/05/2019 |
| LACTODAMIRA 2000 | 17000013855 | 24/11/2019 |
| SANUTRI DAMIRA PRO 3 400gx12 | 17000012876 | 01/06/2019 |
| SANU DIARICAL 400gx12 V2 | 17000012859 | 01/06/2019 |
| | 17000013701 | 03/11/2019 |
| PULEVA BEBE 1 800gx6 | 17000013135 | 24/07/2019 |
| PULEVA BEBE 2 800gx6 V2 | 17000013213 | 01/08/2019 |
| | 17000013669 | 18/10/2019 |
| PULEVA BEBE 3 800gx6 | 17000013196 | 31/07/2019 |
| SANU DIGEST 1 800gx12 V2 | 17000012663 | 13/04/2019 |
| | 17000012814 | 18/05/2019 |
| | 17000013118 | 18/07/2019 |
| | 17000013826 | 17/11/2019 |
| | 17000013877 | 27/11/2019 |
| SANU DIGEST ETUI 125gx12 | 17000013109 | 17/07/2019 |
| SANU NATUR 2 1,4 kg x6 V2 | 17000012485 | 13/03/2019 |
| SANU NATUR 2 125gx24 | 17000012545 | 28/03/2019 |
| SANU NATUR 2 800gx6 V2 | 17000012553 | 27/03/2019 |
| SANUTRI PRETERM 400gx12 | 17000012754 | 10/05/2019 |
| | 17000013094 | 10/07/2019 |
| CARREFOUR MDD 1r Age | Tots | |
| CARREFOUR MDD 2e Age 900gx6 | Tots | |
| Llet creixement en pols CRF 900g | Tots | |

### Productes afectats a data 22/12/2017

| Producte | Lot | Consum preferent |
|---|---|---|
| PULEVA BEBE 8 cereals FOS 500g | 172016 | 02/03/2020 |
| | 172061 | 14/04/2020 |
| | 172103 | 14/06/2020 |
| | 172143 | 03/08/2020 |
| PULEVA BEBE 8 cereals amb galeta maria FOS 500g | 172084 | 11/05/2020 |
| | 172118 | 29/06/2020 |
| | 172191 | 14/11/2020 |
| PULEVA BEBE 8 cereals amb mel 500g | 172117 | 29/06/2020 |
| | 172171 | 11/10/2020 |
| DAMIRA PRO 1 460g | 1700012336 | 14/02/2019 |
| SANUTRI AR 800g | 1700012374 | 20/02/2019 |
| SANUTRI DIARICAL 400g | 1700012366 | 16/02/2019 |
| SANUTRI DIGEST 800g | 1700012449 | 07/03/2019 |
| SANUTRI DIGEST 125g | 1700012329 | 15/02/2019 |
| SANUTRI NATUR 1 800g | 1700012590 | 03/04/2019 |
| | 1700013136 | 25/07/2019 |
| | 1700013465 | 19/09/2019 |
| | 1700013765 | 07/11/2019 |
| SANUTRI NATUR 2 1,4Kg | 1700012372 | 17/02/2019 |
| | 1700013174 | 02/08/2019 |
| | 1700013344 | 30/08/2019 |
| SANUTRI NATUR 2 125g | 1700013362 | 30/08/2019 |
| SANUTRI NATUR 2 800g | 1700013175 | 31/07/2019 |
| | 1700013377 | 05/09/2019 |
| SANUTRI NATUR 2 800g X 2 unitats | 1700012404 | 22/02/2019 |
| SANUTRI NATUR 3 800g | 1700012404 | 22/02/2019 |
| | 1700012628 | 05/04/2019 |
| | 1700013197 | 31/07/2019 |
| | 1700013271 | 17/08/2019 |
| | 1700013667 | 18/10/2019 |
| MALTODEXTRIDINE 350g | 1700012875 | 30/11/2018 |

### Productes afectats a data 17/01/2018

| Producte | Lot | Consum preferent |
|---|---|---|
| PULEVA BEBE 1 800g | 16C0010909 | 29/04/2018 |
| | 16C0011198 | 27/06/2018 |
| | 16C0011395 | 11/08/2018 |
| | 16C0011792 | 21/10/2018 |
| | 16C0011975 | 28/11/2018 |
| | 17C0012324 | 06/02/2019 |
| PULEVA BEBE 2 800g | 16C0010956 | 12/05/2018 |
| | 16C0011204 | 30/06/2018 |
| | 16C0011767 | 19/10/2018 |
| | 16C0012019 | 08/12/2018 |
| | 17C0012243 | 26/01/2019 |
| PULEVA BEBE 2 125g | 16C0011737 | 24/10/2018 |
| PULEVA BEBE 3 800g | 16C0010366 | 13/01/2018 |
| | 16C0010681 | 24/03/2018 |
| | 16C0010992 | 12/05/2018 |
| | 16C0011229 | 05/07/2018 |
| | 16C0011549 | 08/09/2018 |
| | 16C0011802 | 25/10/2018 |
| | 17C0012357 | 14/02/2018 |
| PULEVA BEBE AR 800g | 16C0012025 | 06/12/2018 |
| PULEVA BEBE DIGEST 800g | 16C0010546 | 23/02/2018 |
| | 16C0011101 | 06/06/2018 |
| | 16C0011619 | 13/09/2018 |
| SANUTRI AR 800g | 16C0010838 | 18/04/2018 |
| | 16C0011325 | 18/07/2018 |
| | 16C0011589 | 12/09/2018 |
| | 16C0012012 | 05/12/2018 |
| SANUTRI DIARICAL 400g | 16C0010446 | 03/02/2018 |
| | 16C0010967 | 11/05/2018 |
| | 16C0011507 | 29/08/2018 |
| SANUTRI DIGEST 125g | 16C0011881 | 17/11/2018 |
| | 16C0012032 | 15/12/2018 |
| SANUTRI DIGEST 800g | 16C0010546 | 23/02/2018 |
| | 16C0010649 | 16/03/2018 |
| | 16C0010993 | 12/05/2018 |
| | 16C0011231 | 06/07/2018 |
| | 16C0011372 | 02/08/2018 |
| | 16C0011553 | 07/09/2018 |
| | 16C0011729 | 11/10/2018 |
| | 16C0011860 | 07/11/2018 |
| | 16C0012141 | 02/01/2019 |
| SANUTRI NATUR 1 800g | 16C0010640 | 14/03/2018 |
| | 16C0010775 | 11/04/2018 |
| | 16C0011270 | 12/07/2018 |
| | 16C0011588 | 12/09/2018 |
| | 16C0011773 | 20/10/2018 |
| | 16C0012135 | 02/01/2019 |
| | 17C0012273 | 24/01/2019 |
| | 16C0012369 | 13/02/2019 |
| SANUTRI NATUR 2 800g | 16C0010365 | 13/01/2018 |
| | 16C0010777 | 12/04/2018 |
| | 16C0011039 | 27/05/2018 |
| | 16C0011306 | 19/07/2018 |
| | 16C0011555 | 08/09/2018 |
| | 16C0011820 | 25/10/2018 |
| | 17C0012163 | 11/01/2019 |
| SANUTRI NATUR 2 1,4kg | 16C0010426 | 26/01/2018 |
| | 16C0010835 | 22/04/2018 |
| | 16C0011300 | 21/07/2018 |
| | 16C0011582 | 09/09/2018 |
| | 16C0011937 | 21/11/2018 |

| | | |
|---|---|---|
| SANUTRI NATUR 2 125g | 16C0010771 | 12/04/2018 |
| | 16C0010904 | 28/04/2018 |
| | 16C0011499 | 29/08/2018 |
| | 16C0011818 | 28/10/2018 |
| | 16C0011918 | 18/11/2018 |
| | 17C0012196 | 18/01/2019 |
| SANUTRI NATUR 3 800g | 16C0010714 | 31/03/2018 |
| | 16C0011155 | 22/06/2018 |
| | 16C0011630 | 22/09/2018 |
| | 16C0011766 | 19/10/2018 |
| | 16C0012128 | 06/01/2019 |
| SANUTRI PRE-TERM 400g | 16C0011403 | 09/08/2018 |
| SANUTRI SRO 200g | 151659 | 11/08/2018 |
| | 161775 | 21/01/2019 |
| | 161877 | 06/06/2019 |
| | 16C0011659 | 29/09/2019 |
| | 16C0011931 | 24/11/2019 |
| DAMIRA 2000 400g | 16C0010642 | 14/03/2018 |
| | 16C0010949 | 10/05/2018 |
| | 16C0011160 | 21/06/2018 |
| | 16C0011293 | 12/07/2018 |
| | 16C0011704 | 04/10/2018 |
| | 16C0011885 | 15/11/2018 |
| | 17C0012353 | 14/02/2019 |
| DAMIRA arròs HIDROLIZAT 400g | 16C0010444 | 01/02/2018 |
| | 16C0011990 | 28/11/2018 |
| | 16C0012038 | 13/12/2018 |
| DAMIRA ATOPY 400g | 16C0010643 | 14/03/2018 |
| | 17C0012359 | 14/02/2019 |
| DAMIRA PRO 1 400g | 16C0010445 | 01/02/2018 |
| | 16C0010951 | 10/05/2018 |
| | 16C0011263 | 12/07/2018 |
| | 16C0011706 | 04/10/2018 |
| DAMIRA PRO 2 400g | 16C0010772 | 12/04/2018 |
| | 16C0011165 | 22/06/2018 |
| | 16C0011371 | 03/08/2018 |
| | 16C0011708 | 05/10/2018 |
| | 17C0012365 | 14/02/2019 |
| DAMIRA PRO 3 400g | 16C0010954 | 10/05/2018 |
| MALTODEXTRI-DINE 350g | 16C0011373 | 01/02/2018 |
| | 16C0011702 | 03/04/2018 |
| LACTODAMIRA | 16C0011710 | 05/10/2018 |
| PULEVA BEBE 8 cereals amb cacau FOS 500g | 151534 | 04/03/2018 |
| PULEVA BEBE 8 cereals FOS 200g | 151535 | 05/03/2018 |
| | 151636 | 23/07/2018 |
| | 161922 | 08/09/2019 |
| | 151510 | 15/01/2018 |
| | 151533 | 05/03/2018 |
| | 151616 | 14/06/2018 |
| | 151634 | 23/07/2018 |
| | 151646 | 03/08/2018 |
| | 151695 | 10/10/2018 |
| | 151741 | 02/12/2018 |
| | 161832 | 25/03/2019 |
| | 161896 | 29/07/2019 |
| | 161938 | 27/09/2019 |
| | 161957 | 09/11/2019 |
| | 161990 | 03/01/2020 |
| | 172016 | 02/03/2020 |
| | 172061 | 14/04/2020 |
| | 172103 | 14/06/2020 |
| PULEVA BEBE cereals sense gluten FOS STICK 17g | 151564 | 25/03/2018 |
| | 151560 | 25/03/2018 |
| | 151646 | 03/08/2018 |
| | 161833 | 24/03/2019 |
| | 161907 | 19/08/2019 |
| | 171992 | 20/01/2020 |
| PULEVA BEBE 8 cereals fruites FOS 500g | 161856 | 25/04/2019 |
| PULEVA BEBE 8 cereals + galeta maria FOS 500g | 151554 | 24/03/2018 |
| | 151581 | 27/04/2018 |
| | 151635 | 23/07/2018 |
| | 151696 | 10/10/2018 |
| | 161799 | 23/02/2019 |
| | 161855 | 26/04/2019 |
| | 161927 | 12/09/2019 |
| | 161955 | 03/11/2019 |
| | 172006 | 01/02/2020 |
| | 172084 | 11/05/2020 |
| | 172118 | 29/06/2020 |
| PULEVA BEBE 8 cereals + mel 500g | 151582 | 27/04/2018 |
| | 151674 | 30/08/2018 |
| | 161786 | 28/01/2019 |
| | 161854 | 25/04/2019 |
| | 161897 | 29/07/2019 |
| | 172007 | 01/02/2020 |
| | 172117 | 29/06/2020 |
| TARANIS NO-PHENYL NENS 34g X15 | LO20180305 | 05/03/2018 |
| TARANIS NOPHENYL LAC-TANTS 400g | LO20181003 | 03/10/2018 |
| | LO20190117 | 17/01/2019 |

## BIBLIOGRAFIA


1. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Guia per a la prevenció i el control de les toxiinfeccions alimentàries. Barcelona, 2006. 284p.
2. Echeita MA, Aladueña AM, Díez R, et al. Distribución de los serotipos y fagotipos de Salmonella de origen humano aislados en España en 1997-2001. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(3):127-34.
3. European Food Safety Authority (EFSA). Multi-country outbreak of Salmonella Agona infections linked to infant formula. Estocolmo, 2018. 9p. [accedit el 5/04/2018]. Disponible a: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/1365e.pdf
4. Institut de Veille Sanitaire. Département des maladies infectieuses. Epidémie de salmonellose à Salmonella entericasérotype Agona chez des nourrissons liée à la consommation de poudres de lait infantile, France, janvier-mai 2005. Saint-Maurice, Setembre 2006. [accedit el 5/04/2018]. Disponible a: invs.santepublique-france.fr/.../2006/s_enterica_agona/index.html
5. Jourdan-da Silva N, Fabre L, Robinson E et al. Ongoing nationwide outbreak of Salmonella Agona associated with internationally distributed infant milk products, France, December 2017. Eurosurveillance - Volume 23, Issue 2, 11 January 2018. [accedit el 5/04/2018]. Disponible a: file:///E:/Articles%20CF/Lactalis/Eurosurveillance%20%20%20Ongoing%20nationwide%20outbreak%20of%20Salmonella%20Agona%20associated%20with%20internationally%20distributed%20infant%20milk%20products,%20France,%20December%202017.htm
6. AECOSAN. Retirada de fórmulas infantiles fabricadas en Francia. 23 de gener de 2018. [accedit el 5/04/2018]. Disponible a: file:///E:/Articles%20CF/Lactalis/Aecosan%20%20Agencia%20Espa%C3%B1ola%20de%20Consumo,%20Seguridad%20Alimentaria%20y%20Nutrici%C3%B3n.htm
7. Noticias de Guipuskoa. Segundo bebé con salmonela en Euskadi por leche de Lactalis. 04/02/2018. [accedit el 5/04/2018]. Disponible a: http://www.noticiasdegipuzkoa.eus/2018/02/04/sociedad/segundo-bebe-con-salmonela-en-euskadi-por-leche-de-lactalis
8. Bloomfield F. Baby formula salmonella scandal in France exposes gaps in regulation and corporate responsibility. Food news. 22/02/2018. [accedit el 5/04/2018]. Disponible a: file:///E:/Articles%20CF/Lactalis/Baby%20formula%20salmonella%20scandal%20in%20France%20exposes%20gaps%20in%20regulation%20and%20corporate%20responsibility.htm

FUNDACIÓ
**BANC DELS ALIMENTS**
BARCELONA

# ho donem tot
## contra la fam d'aquí

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

**www.bancdelsaliments.org**

# FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

## Cèsar Pi-Sunyer i Bayo

(Rosas, 1905 - Ciudad de México, 1997)

**El personatge.** Fill d'August i Carme i germà de Pere, que fou Conseller de la Generalitat de Catalunya. Pertanyents a una coneguda família de Roses, el 1939 va exiliar-se a Mèxic, on va adquirir la nacionalitat.

**El farmacèutic.** Llicenciat en farmàcia l'any 1927, el 1931 es doctorà a la Universitat Central amb la presentació d'una tesi sobre el metabolisme dels hidrats de carboni. Pensionat per la Junta de "Ampliación de Estudios", va desplaçar-se a Alemanya per a ampliar estudis a la Universitat de Berlín. En tornar, va treballar a l'Institut de Fisiologia i exercir com professor de Bioquímica a la Universitat Autònoma. Va formar part de l'anomenada "escola biològica catalana". Va participar en diferents congressos, exercí com secretari de la Societat Catalana de Biologia i cap del laboratori de l'Hospital Militar de Barcelona. Fou el director tècnic dels laboratoris Chemirosa Iberica, S.A.

**La innovació.** El 1935 es traslladà als laboratoris Richter (Budapest) per estudiar l'obtenció i purificació de la insulina. A l'exili mexicà, desenvolupa una notable activitat científica i política. Fou president de l'Institut Català de Cultura i de l'Orfeó Català de Mèxic, i col•laborà en diferents revistes catalanistes. Va constituir una societat ("Laboratorios Quimicos S.A. - Laquisa"). Entre els seus nombrosos treballs científics cal esmentar: Metabolismo intermediario de los hidratos de carbono (1932), El complex vitamínic B (1933), Curs de bioquímica i fisiologia de la contracció muscular (1934), Descarboxilació biològica de la histidina a histamina (1954), La bioquímica dels hidrats de carboni (1966) i La presència dels catalans a Mèxic (1984).

Però sobre tot, Cèsar Pi i Sunyer també va desenvolupar una notable activitat relacionada amb la record i la presència del catalanisme científic a Mèxic. El 1984 va rebre la Creu de Sant Jordi.

**Per saber-ne més.** https://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000123/00000051.pdf

**J. Boatella,** Universitat de Barcelona

## Theodor Hahn

(Ludwigslust, 1824 - Saint Gall, 1883)

**El personatge.** Fill d'un alt funcionari de l'exèrcit, va casar amb M. Schmidt i amb A. C. Meier en segones núpcies. Des de la infància tenia fortes crisis asmàtiques i fou tractat en un sanatori que aplicava el sistema proposat per Vincenz Prießnitz (1799 - 1851), pare de la hidroteràpia i la medicina fonamentada en els tractaments amb elements naturals.

**El farmacèutic.** En relació amb aquest apartat, la biografia de Hahn només ens diu que, efectivament, va estudiar Farmàcia i també Biologia. Fou deixeble de J.H. Rausse (1805-1848) pioner a l'hora d' establir les bases científiques de les cures d'hidroteràpia i per això, a partir de 1847, Theodor va interessar-se intensament per les teràpies naturals. Entre 1850 i 1854 exercí en diferents estacions termals suïsses entre les quals hi havia aquella en què li havien curat la malaltia. El 1854, va fundar i dirigir personalment, un establiment de cures a Untaren Waid i uns anys més tard, el 1869, un altre a Obere Waid (Saint-Gall), localitat en què va morir. Cal dir que aquests establiments van gaudir d'un gran prestigi.

**La innovació.** Gràcies al guariment mitjançant els tractaments aplicats en el sanatori i també als seus estudis, Theodor Hahn es va posicionar com a contrari a la utilització de drogues i productes químics amb finalitats terapèutiques i també de les vacunes i poc amant de la medicina acadèmica, de manera que pot ser considerat un del pioners de la naturopatia i prescriptor de l'alimentació lactovegana com una forma de l'alimentació natural de l'home. Va defensar fins a la mort que el vegetarianisme i la hidroteràpia, de forma conjunta, eren elements clau per prevenir malalties i "dignificar la condició humana". El 1857 va publicar la seva obra mes coneguda ("Dieta natural, la dieta del futur).

**Per saber-ne més.**
https://de.wikipedia.org/wiki/Theodor Hahn

**J. Boatella,** Universitat de Barcelona

## VADEMECUM CULTURAL

# Gala Salvador Dalí. Una habitació pròpia a Púbol

**M. Ramoneda,** pintora i llicenciada en arts plàstiques

El 6 de juliol passat, el Museu Nacional d'Art de Catalunya inaugurava la magnifica exposició *Gala Salvador Dalí, una habitació pròpia a Púbol*, que estarà oberta fins al 14 d'octubre. És la primera vegada que una mostra es dedica a la figura d´Helena Dmitrievna Diakonova, Gala, (Kazán, 1894 – Portlligat, 1982, mussa i companya de Salvador Dalí, i abans del poeta Paul Éluard, figura indispensable per entendre les avantguardes del segle XX.

L'exposició l'organitza i la produeix el mateix MNAC i la Fundació Gala-Salvador Dalí, de Figueres, i n'és comissaria Estrella de Diego, amb la col·laboració de Montse Alguer, directora del Museu Dalí. Consta de 315 peces, pintures i dibuixos provinents de diversos museus i col·leccions d'Europa i d'Amèrica, obres de Dalí i d'artistes rellevants relacionats amb Gala i el surrealisme com Max Ernst, Man Ray, Picasso, Cecil Beaton, i també l'exposició de múltiples objectes personals de Gala: els fulls manuscrits del seu projecte autobiogràfic, cartes, postals, llibres, vestits i objectes de tocador que es mostren per primera vegada al públic. L'exposició segueix un ordre i per mitjà dels texos que titula i encapçala, guia l'espectador.

### Una habitació pròpia a Púbol

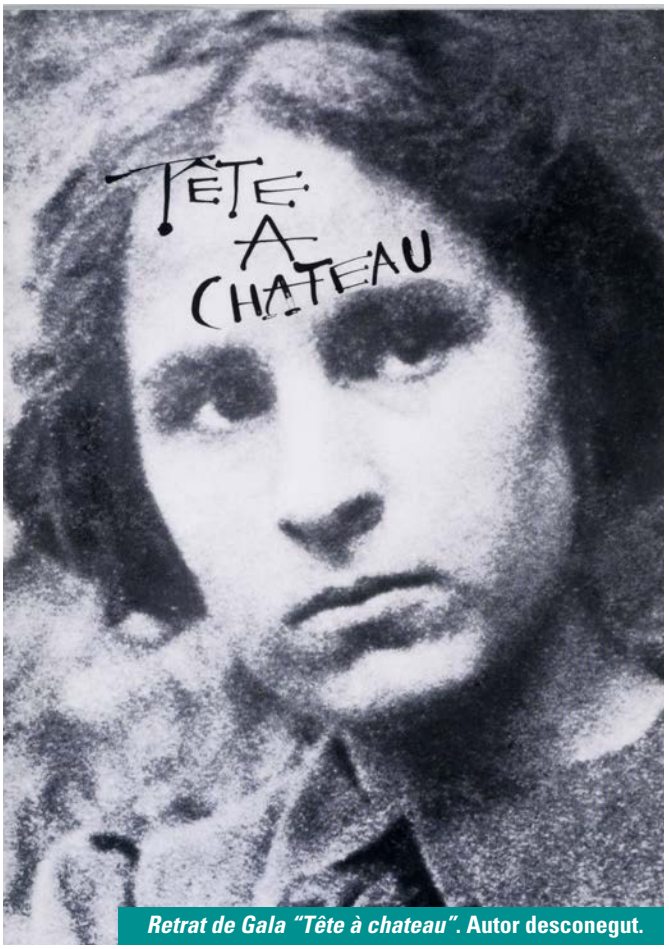
Gala va viatjar a Cadaqués el 1929, casada amb Éluard, descobreix el potencial de Dalí, un jove pintor català amb qui comparteix inquietuds creatives i pràcticament des del primer moment decideix començar una nova relació al seu costat.

### Púbol: finalment, la casa de Gala

ÉS el regal que Dalí fa a la seva dona Gala i que qualifica de present "d'amor cortès", el lloc que serà el seu espai privat, el santuari on hi reuneix els records i hi reviu

**André Caillet.** ***Gala portant el barret-sabata d'Elsa Schiaparelli inspirat en un disseny de Salvador Dalí,*** **1938.**

Eric Schaal. *Salvador Dalí i Gala treballant en el projecte "Somni de venus"*, 1939.




*Retrat de Gala "Tête à chateau"*. Autor desconegut.

els seus orígens russos per mitjà de fotografies, objectes i una biblioteca en ciríl·lic.

L'indret on Dalí només podia anar si ella el convidava. L'any 1971, la revista Vogue publicava un reportatge fotogràfic de Marc Lacroix sobre el castell de Púbol, que presentava al món com la casa de Gala.

## El mirall de la dandi: la col·lecció i la imatge

A Púbol, Gala conservava col·leccions de discos de Wagner, vestits de grans dissenyadors, teixits dissenyats per Dalí, escultures, múltiples objectes que retrataven l'univers de l'artista.

## Rebobinant la història, a la recerca de Gala Éluard

Paul Éluard i Gala es van conèixer el 1912, al sanatori de Clavadel on ella es recuperava d'una afecció pulmonar, seria una influencia decisiva en la vida del poeta, els unia l'amor per la literatura, es van casar el 1917 i van tenir una filla Cécile. Són bellíssims els versos que Éluard dedica a la seva esposa, però les cartes que ella li escriu denoten el seu nivell intel·lectual i de creació literària. A París, al costat del poeta, coneix als grans creadors pròxims al surrealisme, Max Ernst i Giorgio de Chirino, que li demana que sigui la seva marxant.

## Gala Dalí, l'autoria compartida

Gala i Salvador Dalí compartiran vida i art, des la seva trobada, el 1929.

## La mirada de la dandi. Autoretrats i autobiografies

Gala artista, autora d'objectes surrealistes, textos, esbossos i sobretot coautora del projecte creatiu Gala Salvador Dalí, que culmina a Púbol com a obra surrealista.

Per a aquesta ocasió, el Museu Nacional d'Art de Catalunya ha programat un seguit d'activitats com *Nit Gala*, el dimecres 5 de setembre, de 18 a 24 h, de 18 a 21 h, portes obertes a l´exposició i joc en viu: *En els somnis de Gala Salvador Dalí* i de 22 a 24 h. projecció a l'aire lliure del documental *Elena Dimitrievna Diakonova Gala* (2003), dirigida per Sílvia Munt. És una activitat gratuïta.

# Publica el teu treball a CIRCULAR FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi

## NORMES DE PUBLICACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment.

  Cal fer constar si el treball ha estat exposat parcialment o totalment en un congrés, un simposi o una reunió científica. El consell de redacció decidirà la inserció o no. Cal que consti el nom i la data de celebració de l'acte.

  Els treballs publicats a la Circular Farmacèutica no es podran publicar posteriorment a altres circulars, revistes o obres de qualsevol tipus sense la prèvia autorització per escrit de COFB
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Vies de presentació:
  - correu electrònic a mcortes@cofb.net
- El text ha d'estar a doble espai, per una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer constar les dades següents:

**Pàgina primera**

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cada un dels autors amb els crèdits acadèmics o professionals que vulguin que surtin publicats.

  Dades de contacte com telèfon, e-mail per localitzar-lo, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui passar les galerades per fer-ne la revisió.

**Pàgines de text**

- Es presentarà amb la numeració correlativa de les pàgines.
- Taules, figures, imatges i fotografies:

  Les taules i figures s'han de presentar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme entre elles.

  S'accepten imatges i fotografies per una millor comprensió de l'article.

  En cas d'utilització de taules, figures, imatges i/o fotografies alienes, l'autor de la publicació ha de respectar els drets de propietat intel·lectual dels autors d'aquestes, exonerant de forma expressa al Col·legi de Farmacèutics de la Província de Barcelona de qualsevol reclamació o responsabilitat que pugui derivar-se'n al respecte."

**Bibliografia**

- La bibliografia ha d'anar situada al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre que se cita en el treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), és a dir:
- Article estàndard

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

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

  Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista a Internet] any [data de consulta]; volum (número): [extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [consultable a Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible a: http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/ vol26/n3/revis2a.html
- Part d'una pàgina o web

  Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Officce of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a: http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html

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

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

**Títol de l'article**

_____

_____

**Nom i cognoms**

_____

**Data** _____

**Signatura de l'autor de la publicació en senyal de la seva conformitat amb aquestes normes:**