

# CIRCULAR

FARMACÈUTICA

vol. 70 n° 1 primer trimestre 2012



## Denosumab

anticòs  
monoclonal  
per l'osteoporosi

## Escleriosi múltiple

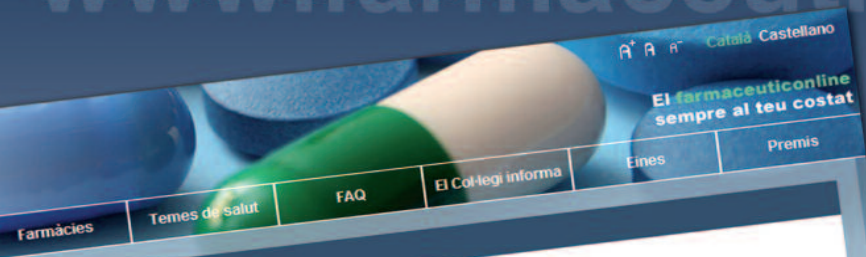
tractament  
de l'espasticitat

## En profunditat

Restrenyiment  
crònic  
en ancians

# El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmacèuticonline.com



## Temes de nutrició i salut



### L'astènia primavera

Més informació a [www.farmacèuticonline.com](http://www.farmacèuticonline.com)

#### ASTÈNIA

**Característiques**

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

**ASTÈNIA PRIMAVERAL**

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

**Causas**

- Estrès.
- Ansietat provocada per les dificultats de la vida.
- Situació de depressió.
- Malaltia orgànica -alteracions cardíacques, pulmonars, infeccions de tot tipus i moltes altres.

**Com alleujar els símptomes**

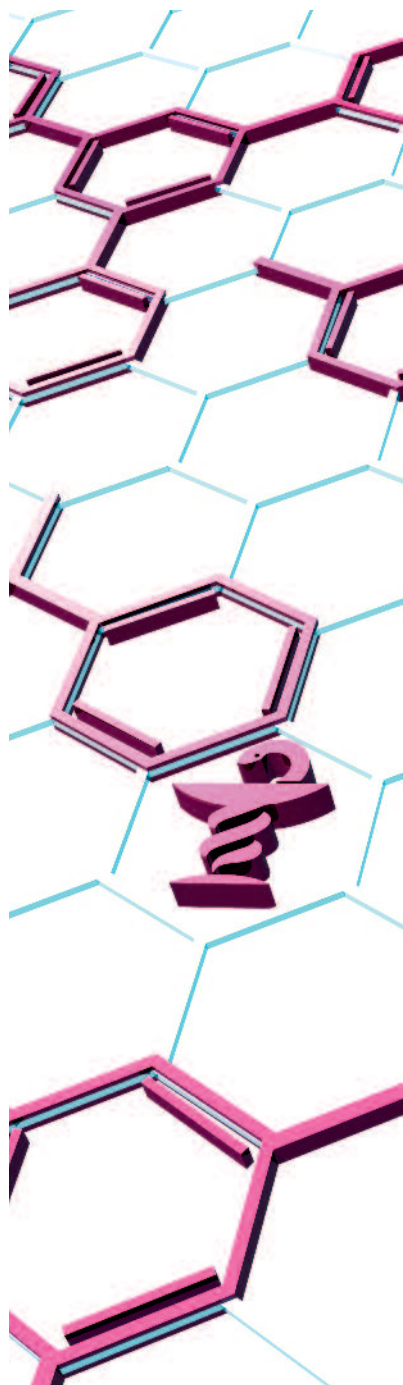
- És recomanable respectar les hores de son.
- Fer exercici físic moderat.
- Portar una dieta sana i equilibrada.
- Organisme proteïnes, hidrats de carboni, greixos, sals minerals, vitamines i aigua.
- En determinades ocasions, però, no n'hi ha prou amb l'aportament d'una dieta variada, i cal recórrer a una aportació vitamínica o mineral complementària. Compte, però: en cap cas els suplementos vitamínics o minerals poden transformar una dieta poc equilibrada en saludable.

**Fatiga crònica**

- Quan la sensació de cansament és freqüent i persistent.



... i molt més



<b>EDITORIAL</b>	<b>4</b>
M.A. Via-Sosa, M. March	
<hr/>	
<b>FARMACOTERÀPIA</b>	
<b>Denosumab en el tractament de l'osteoporosi postmenopàusica</b>	<b>5</b>
A. M. Calopa	
<b>Espigolant</b>	<b>10</b>
N. Casamitjana	
<b>Selecció de fàrmacs per al tractament de l'espasticitat en esclerosi múltiple</b>	<b>17</b>
C. Alerany, A. Coma, C.Ibáñez	
<hr/>	
<b>DOCÈNCIA</b>	
<b>Actualització del control del restrenyiment. Recomanacions per prevenir i tractar el restrenyiment crònic en ancians</b>	<b>19</b>
M. Vilella, M. Comellas, N. Carrasco, R. Torres, M. Pérez, N. Masabeu E. Díaz-Munío, J. J. Machí, M. Arranz, M. J. Revilla, T. Casasín	
<hr/>	
<b>ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ</b>	
<b>Repercussió de la protecció solar en la síntesi de vitamina D i en el seu estatus nutricional</b>	<b>27</b>
C. Pardos, A. Parè, L. Arranz	
<hr/>	
<b>SALUT PÚBLICA</b>	
<b>Marc legislatiu dels farmacèutics titulars durant els primers decennis del segle XX (1904-1939)</b>	<b>31</b>
F. Parrilla	
<hr/>	
<b>INNOVADORS</b>	
<b>Farmacèutics innovadors</b>	<b>39</b>
J. Boatella, J. Domènech	
<hr/>	
<b>VADEMÈCUM CULTURAL</b>	
<b>El cor de cambra impromptu celebra el 150è aniversari de Francesc Alió</b>	<b>40</b>
M. Ramoneda	
<b>“Amics de Mozart” de Barcelona</b>	<b>42</b>
M. Ramoneda	

Vol. 70, núm. 1, gener-març 2012. **Director i Director científic:** Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** M. José Alonso Osorio, Carme Alerany Pardo, Monserrat Amorós Sedó, Elisabeth Ardèvol Ferrer, Carlos Berga Martí, Ramon Bonet Miralbés, Rafael Borràs Vives, Alfons del Pozo Carrascosa, Marian Carretero Colomer, Montserrat Boada Solsona, M. Assumpció Roset Elias, M. Pilar Gascón Lecha, Antoni Bruguera Bonet, Mayte Pérez Rodríguez, Àngel Torres Sancho. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusí, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Impressió:** Litogama. **Dipòsit legal:** GI 97-1960 ISSN 0009-7314. La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament tots els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.



# editorial

## SER AUTOR D'UN ARTICLE CIENTÍFIC O NO SER-HO

Ser autor o no ser-ho, aquesta és la qüestió. A primer cop d'ull pot semblar una qüestió anodina, però alguns fets d'actualitat com el tancament de la pàgina web *Megaupload* i l'entrada en vigor de l'anomenada llei "Sinde", posen sobre la taula que la qüestió de l'autoria i sobretot la dels drets que se'n deriven són temes d'interès i alhora de controvèrsia. En el camp de la recerca en general i en el de la recerca biomèdica en particular, que inclou la recerca en el camp assistencial, també hi ha hagut conflictes i punts de vista diferents sobre qui és i qui no és autor d'un article científic.<sup>1</sup> Com a exemple Rennie i Flanagan<sup>2</sup> editors de la revista JAMA, en un editorial de l'any 1994 citen el cas d'un científic que en un període de deu anys va publicar un article cada 3,9 dies. Realment, va tenir temps d'escriure tant? Al títol d'aquell editorial apareixien les paraules *guests, ghosts and grafters* per referir-se a tres tipus de pseudoautors.

L'any 1978, un petit grup de directors de revistes biomèdiques es va reunir a Vancouver (Columbia Britànica) per establir les pautes que havien de regir els manuscrits que enviesin a les seves revistes per a una possible publicació. Aquest grup va ser anomenat el Grup de Vancouver. Els requisits d'uniformitat dels manuscrits i els formats de les referències bibliogràfiques desenvolupades per la Biblioteca Nacional de Medicina dels EUA varen ser publicats per primera vegada el 1979. El Grup de Vancouver va evolucionar cap al Comitè Internacional de Directors de Revistes Mèdiques (CIDRM) que es reuneix anualment i que ha anat ampliant els temes tractats.

Argimon y Jiménez<sup>3</sup>, en el seu llibre *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*, en el capítol dedicat a l'article científic original i d'acord amb les directrius de les Normes de Vancouver, estableixen les claus de les condicions que ha de complir l'autor d'un article científic. Ser autor és sinònim de participació activa en totes les fases de l'estudi de manera que pugui defensar-ne públicament el contingut. Les responsabilitats que defineixen l'autoria estan ben delimitades i són conegudes àmpliament. Inclouen la participació activa en tots i cada un d'aquests tres aspectes: 1) haver concebut o dissenyat l'estudi o l'anàlisi i la interpretació de les dades o la recollida de dades, 2) haver escrit l'article o haver fet la revisió crítica del contingut i 3) haver aprovat la versió final del text. Una participació basada únicament i exclusivament en la recollida de dades o el càlcul de la mostra o el tractament estadístic o la cerca bibliogràfica, per exemple, no justifiquen l'autoria del treball. Tampoc la justifica la supervisió general de l'equip de recerca.

Les persones que han contribuït al desenvolupament del treball sense que l'aportació feta justifiqui l'autoria, s'han de citar a l'apartat d'agraïments i han de donar el seu consentiment per ser mencionats. Potser aquestes condicions poden semblar massa estrictes, però és que igualment com hi ha persones que volen figurar com autors d'un article sense complir les condicions especificades, n'hi ha que ni en pintura volen que el seu nom hi aparegui...

**Per saber-ne més:** *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas. Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica, actualizat el 2010, a [www.metodouab.cat](http://www.metodouab.cat)*

**M. Àngels Via-Sosa i Marian March Pujol**

Professores de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona

1.- Ordóñez Gallego A, Espinosa Arranz E. La perversa autoria. *Med Clin (Barc)*1998, 110:548-549

2.- Rennie D, Flanagan A. Authorship! Authorship! Guests, Ghosts, Grafters and the two-sided coin". *JAMA* 1994; 271:469-471

3.- Argimon JM, Jiménez J. El Artículo original en Métodos de Investigación clínica y epidemiológica pp:319-320. 3ª ed., Ed Elsevier. Barcelona. 2004



## DENOSUMAB EN EL TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI POSTMENOPÀUSICA

A.M. CALOPA

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

■ El denosumab és un nou fàrmac biològic inhibidor de la resorció òssia. És un anticòs monoclonal humà dissenyat per unir-se específicament a l'antigen RANKL (liligant del receptor de l'activador del factor nuclear kappa-B), una citocina essencial per a la formació, la funció i la supervivència dels osteoclasts. El denosumab bloqueja la unió del RANKL amb el seu receptor RANK i inhibeix de forma reversible la formació i l'activitat dels osteoclasts, d'aquesta manera la resorció òssia disminueix i augmenta la densitat mineral, en conseqüència, ajuda a prevenir fractures.

### INDICACIÓ TERAPÈUTICA

Tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques que presenten un increment de risc de fractures. El denosumab redueix el risc de les fractures vertebrals, no vertebrals i de maluc.

Tractament de la pèrdua d'os associada a la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata i amb risc elevat de fractures. El denosumab redueix significativament el risc de fractures vertebrals.

### COMPOSICIÓ

L'anticòs monoclonal IgG2 humà està produït en una línia cel·lular de mamífers (CHO), mitjançant tecnologia de l'ADN recombinant. Es presenta en solució injectable en xeringa pre-carregada, cada xeringa conté 60mg de denosumab en un mil·lilitre de solució (60mg/ml).

### POSOLOGIA I ADMINISTRACIÓ

La dosi recomanada és d'una injecció subcutània de 60 mg, cada 6 mesos, administrada en la part superior de la cuixa, en la part posterior del braç o a l'abdomen. Perquè la injecció sigui menys dolorosa, abans d'administrar es recomana treure'l del refrigerador i dei-

**Denosumab és un anticòs monoclonal que s'administra dues vegades a l'any per via subcutània per el tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques**

xar-lo a temperatura ambient (25°C) dins de l'envàs, de 15 a 30 minuts. S'aconsella no escalfar i no agitar massa fort el vial. S'ha de conservar en nevera entre 2°C-8°C, no congelar. Cada envàs del medicament conté una targeta amb adhesius que es poden utilitzar com a recordatori de la data de la injecció següent.

Durant el tractament amb denosumab els pacients han de prendre suplementes adequats de calci (1000 mg al dia) i vitamina D (al menys 400 ui al dia).

No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal, però els pacients amb insuficiència renal greu o en diàlisi presenten un risc alt de desenvolupar hipocalcèmia, en aquests casos és aconsellable valorar el perfil benefici/risc o corregir la hipocalcèmia abans de començar el tractament. No cal ajustar la dosi en pacients d'edat superior a 65 anys.

No s'ha estudiat la seguretat i l'eficàcia en pacients amb insuficiència hepàtica.

No està recomanat en nens ni adolescents, en estudis en animals la inhibició del RANKL s'ha associat amb la inhibició del creixement ossi i amb la manca d'aparició de la dentició.

### CONTRAIINDICACIONS

Hipersensibilitat al principi actiu o als excipients. Hipocalcèmia preexistent.



**PRECAUCIONS**

La hipocalcèmia pot ser exacerbada per l'ús de denosumab. Abans d'iniciar el tractament és convenient que els pacients que presentin hipocalcèmia la correguin amb complements de calci i vitamina D.

En el cas dels pacients predisposats a patir hipocalcèmia i alteracions del metabolisme mineral com pot ser història d'hipoparatiroidisme, cirurgia tiroïdal o paratiroïde, síndrome de malabsorció, extirpació de l'intestí prim, insuficiència renal greu (depuració de creatinina inferior a 30ml/min) o que reben diàlisi, es recomana fer una monitorització clínica dels nivells de calci i minerals (fòsfor i magnesi).

S'han detectat casos de osteonecrosi dels maxil·lars. Els pacients que presenten factors de risc com ara càncer o que estan en tractaments de quimioteràpia o radioteràpia o amb medicació amb corticosteroides, o bé presenten malalties dentals o periodontal o han fet un tractament previ amb bifosfanats, haurien de fer-se fer una revisió dental i un tractament odontològic apropiat abans d'iniciar el tractament amb denosumab, i durant aquest, haurien d'evitar procediments invasius i mantenir una bona higiene bucal.

La coberta de l'agulla de la xeringa precarregada conte cautxú natural, derivat del làtex, que pot causar reaccions al·lèrgiques.

**EMBARÀS, LACTÀNCIA I FERTILITAT**

El tractament no està recomanat en dones embarassades. Estudis en ratolins manipulats genèticament indiquen que la inactivació del RANKL podria interferir en el desenvolupament dels ganglis limfàtics del fetus i provocar trastorns de dentició i del creixement ossi.

Es desconeix si denosumab s'excreta en la llet materna. Estudis en ratolins *knockout* indiquen que l'absència de RANKL podria interferir en la maduració de les glàndules mamàries i alterar la lactància.

Els estudis en animals no demostren efectes perjudicials sobre la fertilitat.

**FARMACOCINÈTICA**

Després de l'administració subcutània d'una dosi única de 60 mg, les concentracions sèriques màximes (C<sub>max</sub>) de 6 mcg/ml (interval 1-17 mcg/ml) es van

**Perquè la injecció sigui menys dolorosa, abans d'administrar es recomana treure'l del refrigerador i deixar-lo a temperatura ambient (25°C) dins de l'envàs, de 15 a 30 minuts. S'aconsella no escalfar i no agitar massa fort el vial**

assolir (T<sub>max</sub>) als deu dies (interval 2-28 dies). Després de la C<sub>max</sub>, els nivells sèrics disminueixen amb una semivida d'eliminació de 26 dies (interval 6-52 dies) durant un període de tres mesos.

Després de l'administració subcutània la biodisponibilitat és del 62%. La concentració plasmàtica estacionària s'assoleix als sis mesos.

La farmacocinètica no és lineal i depèn de la dosi, amb una depuració menor a dosis més altes.

No es va detectar acumulació o canvis farmacocinètics en pacients que havien rebut múltiples dosis de 60 mg de denosumab cada sis mesos.

Els paràmetres farmacocinètics no van quedar afectats per la formació d'anticossos, ni pel sexe, la raça, l'edat o el tipus de malaltia.

Denosumab està format per aminoàcids i carbohidrats com les immunoglobulines naturals i es preveu que el metabolisme i l'eliminació siguin similars, que es degradin en petits pèptids i aminoàcids simples.

**EFICÀCIA CLÍNICA I ESTUDIS CLÍNICS COMPARATIUS**

S'ha investigat l'eficàcia i la seguretat del denosumab per prevenir fractures en dones postmenopàusiques amb osteoporosi, en un assaig clínic: l'estudi Freedom, internacional, aleatoritzat i doble cec. Va incloure 7.868 pacients, a les quals, de manera aleatòria, se'ls subministrava 60 mg de denosumab o placebo, per via subcutània cada sis mesos. L'objectiu primari era determinar la reducció en el nombre de noves fractures vertebrals als 36 mesos, i els objectius secundaris eren avaluar els temps fins a la primera fractura no vertebral i la primera fractura de maluc.

S'hi van incloure dones tractades prèviament amb bifosfanats orals (tractament màxim de tres anys i teràpia finalitzada 12 mesos abans). La mitjana d'edat era de 72.3 anys i el T<sub>score</sub> de la densitat mineral òssia (DMO) va ser de -2'8 en la columna lumbar, -1'9 en la maluc total i -2'2 en el coll femoral.

El tractament amb denosumab va reduir el risc de noves fractures vertebrals, de maluc i no vertebrals comparat amb placebo. La proporció de noves fractures vertebrals va ser de 2'3% en el grup de denosumab en comparació al 7'2% en el grup placebo (disminució relativa del 68%), la incidència de fractura de maluc va ser del 0'7% en el grup de denosumab i de l'1'2% del grup placebo (disminució relativa del 40%) i quant al risc de fractures no vertebrals la incidència va ser del 6'5% en el grup de denosumab enfront del 8% en el grup placebo (disminució relativa del 20%).

En un subestudi de 441 pacients fet en el mes 36, la DMO havia incrementat un 9'2% en la columna lumbar i un 6% en el maluc en comparació amb placebo; a més, denosumab va reduir el C-telopèptid sèric (CTX) un 86%, 72% i 72% en els mesos 1, 6 i 36, en comparació amb placebo, en 160 pacients en un subestudi de marcadors de recanvi ossi.

En investigar els efectes de la interrupció del tractament amb denosumab, la DMO va tornar als nivells anteriors al tractament, al cap de 18 mesos des de l'última dosi, dada que indica que és necessari el tractament continuat.

La incidència en el nombre d'efectes adversos en els dos grups, denosumab i placebo, varen ser similars. Es va notificar èczema en el 3% dels pacients del grup de denosumab en comparació a l'1'7% del grup placebo, i de cel·lulitis en el 0'3% del grup del denosumab en contrast amb el 0'1% del grup placebo.

**Durant el tractament amb denosumab els pacients han de prendre suplementes adequats de calci (1000 mg al dia) i vitamina D (al menys 400 ui al dia)**

La eficàcia i la seguretat a llarg termini s'avalua en una extensió de l'estudi Freedom, fins als 10 anys de tractament continuat, en un únic grup de tractament, que rep 60mg de denosumab per via subcutània cada sis mesos i complements de calci i vitamina D.

Per comparar l'eficàcia del denosumab amb l'alendronat en l'osteoporosi post-menopàusica es va dur a terme l'estudi DECIDE de fase 3, multicèntric, randomitzat, a doble cec. Les pacients postmenopàusiques ambulatories (n=1189) que presentaven el T-score de dos o menys en la zona proximal del fèmur o en la columna lumbar varen ser randomitzades per rebre denosumab 60 mg subcutàniament cada sis mesos i un placebo per via oral un cop a la setmana, o bé alendronat 70 mg un cop a la setmana i una injecció placebo cada sis mesos. Totes les pacients van rebre 500 mg o més de calci i vitamina D. La variable principal va ser la variació percentual, després de 12 mesos de teràpia, en la DMO total de maluc, que va ser de 3'5% en el grup de denosumab i de 2'6% en el de l'alendronat. Addicionalment, el denosumab va demostrar ser superior a l'alendronat en les variables secundàries, amb un increment en la DMO del trocànter (4'5% vs 3'4%), fragment proximal del radi (1'1% vs 0'6%), coll de fèmur (2'4% vs 1'8%), i columna lumbar (5'3% vs 4'2%). Els efectes adversos varen ser similars en els dos grups, els més freqüents van ser gastrointestinals (28% en els dos grups) i infecció (denosumab 37'3%, alendronat 35'3%).

## INTERACCIONS

No hi ha estudis d'interaccions. La possibilitat d'interacció amb el tractament hormonal substitutiu (estrògens) es considera molt baixa.

En dones que han estat tractades prèviament amb alendronat, no hi ha hagut canvis en la farmacocinètica o la farmacodinàmica del denosumab.

## REACCIONS ADVERSES

Els efectes secundaris més freqüents són: infecció del tracte urinari, infecció del tracte respiratori superior, ciàtica, dolor en les extremitats, restrenyiment, erupció cutània i cataractes. Els poc freqüents són: diverticulitis, cel·lulitis, infecció d'orella i èczema.



## Presenta un mecanisme d'acció innovador, imita l'acció de l'osteoprogesterina, un antagonista natural del lligant RANK, que regula els osteoclasts

### Hipocalcèmia:

En dos assaigs clínics de fase III controlats amb placebo en dones postmenopausiques amb osteoporosi, un 0'05% de les pacients varen presentar una disminució dels nivells de calci sèric.

### Infecions cutànies:

Es va notificar un 0'4% d'infeccions cutànies, principalment cel·lulitis, que van requerir hospitalització en el grup de dones que prenen denosumab, comparat amb el 0'1% de dones del grup placebo.

### Osteonecrosi dels maxil·lars:

S'ha detectat casos d'osteonecrosi dels maxil·lars, la majoria en pacients amb càncer.

### Cataractes:

En un assaig clínic de fase III, controlat amb placebo, en pacients amb càncer de pròstata en tractament de privació androgènica, es va trobar un 4'7% de casos de cataractes en el grup de denosumab comparat amb un 1'2% en el grup placebo.

### Diverticulitis:

En un assaig clínic de fase III, controlat amb placebo, en pacients amb càncer de pròstata en tractament de privació androgènica, es va detectar un 1'2% de casos de diverticulitis en el grup de denosumab, comparat amb el 0% del grup placebo

## CONCLUSIONS

El denosumab és l'únic medicament biològic antiresortiu, el primer inhibidor del lligant del RANK (RANKL). Presenta un mecanisme d'acció innovador, imita l'acció de l'osteoprogesterina, un antagonista natural del lligant RANK, que regula els osteoclasts. El denosumab bloqueja la producció d'osteoclasts i inhibeix de forma reversible la resorció

òssia. L'administració, dos cops a l'any, és molt pràctica. L'objectiu de les teràpies en osteoporosi es reduir el risc de fractures i en els assaigs clínics realitzats en dones amb osteoporosi postmenopàusica, el denosumab ha demostrat una reducció important del risc de fractura osteoporòtica comparat amb el placebo. El perfil de seguretat s'ha avaluat en estudis clínics de fins a cinc anys de seguiment en els quals han participat més de 10.000 dones postmenopàusiques amb osteoporosi, i en general, va ser ben tolerat.

La marca comercial registrada a Espanya és Prolia®, dels Laboratoris Amgen, de prescripció i dispensació amb recepta mèdica ordinària i reemborsable per l'SNS.

## BIBLIOGRAFIA

1. EMA (seu web). Londres. European Medicines Agency. (accés 9 de novembre del 2011). Prolia. Product information. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf)
2. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. (accés 9 de novembre del 2011). Prolia. Full Prescribing Information. Disponible a: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/125320s00001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125320s00001bl.pdf)
3. Micromedex® 1.0 *Healthcare Series* (versió electrònica). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. (accés 9 de novembre del 2011). Drugdex® Evaluations, Denosumab. Disponible a: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>
4. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8):756-765. (accés 10 de novembre del 2011). Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>
5. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; (accés 10 de novembre del 2011). Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289258>
6. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al: Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 9999(999A):1-34. (accés 10 de novembre del 2011). Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200996>
7. Moen MD, Keam SJ.: *Drugs Aging*. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. 2011 Jan 1;28(1):63-82. (accés 10 de novembre del 2011). Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21174488>





# MGGOF

MÀSTER EN GESTIÓ DE L'OFICINA DE FARMÀCIA

## Millori la gestió i obtingui més rendibilitat

Adreçat a titulars d'oficina de farmàcia

### 4 Mòduls

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

### 7 Seminaris

Fitness mental  
Gestió de qualitat  
Compres, estocs i logística  
Prevenició de riscos laborals  
Requisits legals de la farmàcia actual  
Internet 2.0 com a eina de màrqueting  
Tècniques de venda

### 3 Conferències *farmaexperience*

Més de 20 professors experts  
en gestió i farmàcia

Possibilitats de finançament

**Places limitades**

Informació: Tel. 93 244 07 13 [formacio@cofb.net](mailto:formacio@cofb.net) [www.cofb.cat](http://www.cofb.cat)

## SELECCIÓ DE FÀRMACS PER AL TRACTAMENT DE L'ESPASTICITAT EN ESCLEROSI MÚLTIPLE

C. ALERANY<sup>1</sup>, A. COMA<sup>2</sup>, C. IBÁÑEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacèutica, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, <sup>2</sup>Farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona

■ L'esclerosi múltiple porta associats múltiples símptomes neurològics, aguts o crònics, que necessiten un tractament específic independent del que s'utilitza per modificar l'evolució de la malaltia o dels brots d'aquesta. Molts cops, símptomes com l'espasticitat, el dolor o la tremolor, arriben a convertir-se en el principal problema del pacient.

El dany de les vies motores, i més concretament de la via piramidal que va de l'escorça cerebral recorre el tronc cerebral i la medul·la espinal, produeix una parèsia o debilitat dels músculs, però alhora ocasiona també un augment del to muscular o rigidesa que coneixem com espasticitat.

L'espasticitat es presenta com a part de la síndrome de la motoneurona superior que es caracteritza per la resistència passiva muscular a l'estirament seguida d'un increment del to muscular que depèn de la velocitat de l'estirament. La segueix hiperreflexia i un grau variable de debilitat muscular<sup>(1)</sup> i afecta sobretot als músculs antigravitoris (tríceps, glutis, quàdriiceps, bessons).

Acostuma a anar acompanyada d'augment del to muscular, disminució dels reflexos d'estirament, debilitat muscular i espasmes musculars dolorosos. Pot arribar a ser molt discapacitant i produir fibrosi muscular, contractures articulars, reducció de la mobilitat i malaptesa que dificulta la deambulació, afecta la capacitat funcional i l'autonomia per a les activitats de la vida quotidiana (vestir-se, menjar, banyar-se, etc.) i laboral. Indirectament, pot provocar un deteriorament de la qualitat de la vida, aïllament social, alteracions del son, depressió, úlceres de decúbit i contractures musculars.

Les malalties que es poden manifestar amb espasticitat són patologies que afecten l'encèfal i els tractes descendents medul·lars: esclerosi múltiple (EM), paràlisi cerebral, traumatisme craneoencefàlic, malaltia vascular cerebral i lesió medul·lar (LM) traumàtica o per alguna altra causa.<sup>(2)</sup> En l'esclerosi múltiple

### Fins a un 90% dels pacients amb esclerosi múltiple poden patir espasticitat en algun moment

(EM), l'espasticitat es deu principalment a lesions que afecten els tractes medul·lars descendents que controlen el to muscular i amb menys freqüència, a lesions cerebrals.

Tot i que els estudis epidemiològics indiquen que l'espasticitat pot afectar entre un 60 i un 80%, fins a un 90% dels pacients amb EM la poden tenir en algun moment.<sup>(3)</sup>

### SÍMPTOMES

La presentació clínica d'espasticitat i com respon al tractament varia en funció del lloc (medul·la, tronc o cervell) i del grau de la lesió. Sovint, sobretot en pacients amb EM, pot anar associada a espasmes musculars extensors i flexors, clonus, atàxia, tremolor i dolors paroxismals.<sup>(4)</sup>

Clínicament, l'espasticitat pot presentar els següents símptomes:

- To muscular que augmenta amb el moviment ràpid d'un braç, una cama o un canvi ràpid de posició del cos.
- Contracció sobtada d'un múscul en flexionar un braç o una cama.
- Postura anormal de braços o cames.
- Aparició d'una sèrie de contraccions musculars ràpides com rebot del peu (clonus), quan el turmell és en dorsiflexió. Aquest fenomen sol ser més pronunciat quan el múscul espàstic està cansat després de fer exercici.
- Encreuament de cames quan es tracta d'estar dret, desplaçar-se o caminar.
- Respostes exagerades de tirada del tendó (taula 1).

Les persones amb símptomes d'espasticitat poden referir una lleu sensació de rigidesa o tensió en alguns músculs, i en cas de símptomes més greus poden referir: dolor, espasmes incontrolables de les extremitats (en general de les cames).

L'espasticitat també pot produir sensació de dolor o d'opressió en les articulacions i al voltant d'aquestes i lumbàlgia. Sovint, l'espasticitat només s'evidencia després d'un esforç fet durant una activitat i no amb l'estirament passiu. Això s'ha de tenir en compte a l'hora de fer la valoració de l'espasticitat.

### AVALUACIÓ

L'espasticitat pot ser generalitzada o afectar preferentment un grup de músculs (focal). S'ha d'**avaluar rutinàriament** encara que el pacient amb EM no presenti cap símptoma o malaltia concreta. La valoració es pot fer utilitzant escales específiques per mesurar el dolor, la rigidesa, l'espasticitat o la freqüència dels

espasmes (taula 2). Les més utilitzades són les d'Asworth i la d'Asworth modificada, ja que són fàcils d'aplicar i no demanen gaire temps.

Últimament, s'ha desenvolupat l'escala d'espasticitat de l'esclerosi múltiple (MSSS-88) per mesurar-ne l'impacte en la qualitat de vida de les persones amb aquesta malaltia.<sup>(9)</sup> Aquesta escala consta d'un

**Cal puntualitzar que el grau de l'espasticitat pot variar al llarg del dia i depèn d'altres factors agreujants com la fatiga, per tant, el millor és avaluar-la en un entorn reproducible, a la mateixa hora del dia, en la mateixa posició i amb el mateix grau de fatiga**

**Taula 1. Síntomes i signes relacionats amb l'espasticitat**

Positius (per sobre del descans normal)	Negatius (per sota del descans normal)
Espasmes: flexors, extensors, abductors	Debilitat
Augment de la velocitat dependent	Destresa
Fenomen de la navalla	Velocitat reduïda del moviment
ROT hiperactius	Fatiga
Reflexos cutanis anormals	
Co-contracció dels grups musculars antagonistes	
Rigidesa	
Pesadesa	
Despertar freqüent enmig del somni	

**Taula 2. Escales de valoració de l'espasticitat**

Síntoma	Escala
Dolor	<b>Escala global de dolor</b>
Rigidesa / to	<b>Escala d'Ashworth modificada</b> (escala ordinal per mesurar la intensitat muscular. Va de 0 a 4. L'escala modificada defineix l'extrem inferior sumant el grau "1 +") pot diferenciar més específicament entre els nivells més baixos de l'espasticitat mitjançant l'addició d'un sisè punt <sup>(5,6)</sup>
Espasticitat	<b>Escala de Tardieu</b> (escala ordinal per mesurar la intensitat de les reaccions musculars a velocitats específiques). Pot diferenciar entre l'espasticitat i les contractures <sup>(7)</sup>
Freqüència d'espasmes	Puntuació de la freqüència d'espasmes (escala ordinal per mesurar la freqüència d'espasmes. Puntua la freqüència d'espasmes de cama/dia) <sup>(8)</sup>
Deformacions	Angle en repòs, fotografies / vídeos seriat



total de 88 preguntes dividides en vuit seccions. Aquestes preguntes es valen de les puntuacions d'interval de nivell per mesurar la percepció subjectiva de l'impacte de la espasticitat en diferents àrees clíniques i inclouen tant aspectes físics com psicològics.

**TRACTAMENT**

L'objectiu de tractar l'espasticitat és prevenir o minimitzar els factors que la provoquen per reduir-la i prevenir-ne les conseqüències, per millorar la funcionalitat, afavorir la higiene i la cura personal, disminuir el dolor, prevenir complicacions i, conseqüentment, millorar la qualitat de vida<sup>(3,10,11)</sup> (taula 3).

El tractament de l'espasticitat ha de ser individualitzat si bé requereix un enfocament multidisciplinari que involucri la persona amb EM i també els seus familiars o cuidadors. Les opcions terapèutiques són múltiples.

Una gestió correcta ha de seguir els passos següents:

1. Identificar si es tracta d'una espasticitat de nou inici o bé és un empitjorament d'una preexistent.
  2. Preguntar-se si l'espasticitat ajuda a la capacitat funcional i a l'activitat física o per contra, interfereix en aquesta capacitat funcional i l'activitat física, la cura (higiene) o causa dolor. Només s'ha de tractar en el segon cas.
- En alguns casos, l'espasticitat és funcionalment útil; per exemple, una hipertonia de quàdriceps pot facilitar la bipedestació (crossa espàstica), una hipertonia dels músculs abdominals pot facilitar la funció ventiladora i la hipertonia dels músculs del perineu pot permetre la continència d'esfínters<sup>(3)</sup>.
3. Si hi ha factors precipitants o agreujants que es puguin tractar (taula 4)

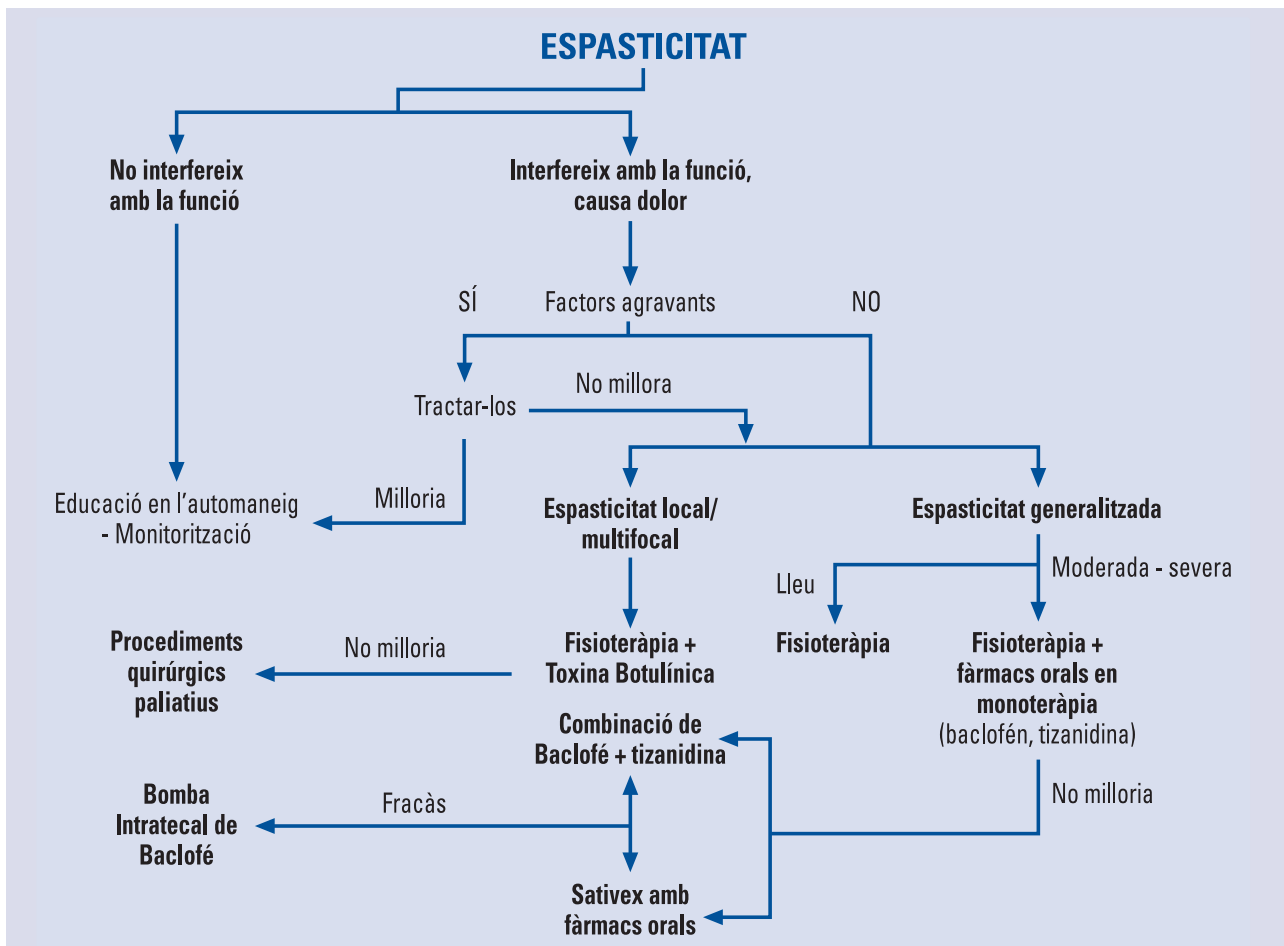


Figura 1. Algoritme de maneig de l'espasticitat<sup>11</sup>.

### Tractament no farmacològic

S'han provat diversos tipus de tractaments no farmacològics: rehabilitació, fisioteràpia, mesures ortopèdiques, tècniques d'estimulació elèctrica (estimulació elèctrica transcutània) i cirurgia. També s'usa el bloqueig neuronal, amb anestèsics locals o amb alcohol. Les complicacions de les tècniques quirúrgiques

poden ser secundàries a l'anestèsia, a l'atròfia muscular per denervació o bé a la paràlisi del múscul esquelètic.<sup>(13)</sup> La fisioteràpia administrada en forma d'un programa de rehabilitació especialitzat i integrat ha demostrat tenir eficàcia.<sup>(14)</sup>

### Tractament farmacològic

#### Tractaments orals

Els medicaments antiespasmòdics orals són útils per manejar l'espasticitat lleu, però sovint són ineficaços en el control d'espasticitat de moderada a greu ja que sovint els pacients no poden tolerar els efectes adversos de dosis cada vegada més altes.<sup>(12,15)</sup>

## El tractament de l'espasticitat ha de ser multimodal i sempre ha d'incloure la fisioteràpia o l'exercici<sup>(12)</sup>

**Taula 3. Objectius del tractament de l'espasticitat**

<b>Millorar la funcionalitat</b>	Marxa, mobilitat
	Postura, sedestació
	Maneig de la cadira de rodes
	Relacions sexuals
<b>Millorar la qualitat de vida i el confort</b>	Dolor
	Qualitat del son
<b>Facilitar les cures i activitats d'una vida diària</b>	Higiene, vestit, alimentació
<b>Prevenir i tractar les complicacions musculoesquelètiques</b>	Contractures-subluxacions
	Nafres per pressió

**Taula 4. Factors precipitants/agreujants d'espasticitat**

Exacerbació d'EM
Progressió d'EM
Tractament modificador de l'EM, sobretot interferó beta 1b
Processos infecciosos
Fractura
Lesió cutània
Càlculs renals o biliars
Distensió de còlon o bufeta
Fatiga excessiva
Elevada temperatura corporal o ambiental
Estrès psicològic
Menstruació
Roba ajustada
Altres estímuls dolorosos
Fàrmacs antidepressius ISRS (inhibidors selectius de la recaptació de serotonina)



**Baclofèn (Lioresal®)**

És el tractament d'elecció per a la espasticitat generalitzada. És el fàrmac amb més gran experiència d'ús. És un anàleg químic de l'àcid -aminobutíric (GABA) i té un efecte antiespàstic.<sup>(16)</sup> La dosi inicial és de 5 mg, tres cops al dia, amb un increment gradual de la dosi de 5 mg cada 4-7 dies. La dosi màxima recomanada és 80 mg/dia, encara que en alguns casos s'ha arribat a 150 mg/dia. Dosis inferiors a 30 mg/dia no sembla que siguin efectives.

Si en sis setmanes no s'observa cap efecte, s'ha de suspendre el tractament, però mai de forma brusca ja que es podrien produir efectes secundaris greus (convulsions, al·lucinacions i rebot d'espasticitat), sinó gradualment al llarg de dues setmanes.

Produeix menys somnolència que el diazepam i no crea tolerància. Els efectes secundaris més freqüents són: somnolència, mareig, debilitat, confusió, hipotensió, nàusees i toxicitat renal. La suspensió sobtada va ser associada a convulsions, trastorns psicològics i hipertèrmia.

Està contraindicat en pacients amb la funció renal alterada, història de disreflexia autonòmica, trastorns psicòtics, ús de depressors de l'SNC o alcohol, o en pacients amb història d'epilèpsia no controlada.

**Tizanidina (Sirdalur®)**

Derivat de l'imidazole, amb acció agonista sobre els receptors adrenèrgics alfa-2 en el sistema nerviós central. La dosi d'inici és de 2 mg/dia a la nit, amb un augment gradual de 2 mg cada 4-7 dies, fins a obtenir beneficis o que apareguin efectes secundaris. La dosi màxima és de 36 mg/dia.

Els efectes secundaris més comuns són: mareig, somnolència, boca seca i debilitat (menor que amb baclofèn). Alguns autors han comunicat al·lucinacions i en un cas hepatitis associada al fàrmac. Es recomana control de la funció hepàtica.<sup>(3, 11)</sup>

No hi ha diferències significatives entre aquests dos fàrmacs, per tant, la selecció inicial s'ha de fer segons les preferències del pacient, perfil d'efectes col·laterals, interaccions i cost.<sup>(11)</sup>

**Gabapentina**

Anàleg de l'àcid gammaaminobutíric (GABA). Pot produir somnolència, marejos, atàxia i can-

sament. Es recomana en monoteràpia, però si fracassa es pot donar en teràpia combinada.

**Diazepam**

És un agonista del GABA. El principal problema que presenta és que a les dosis necessàries per produir efecte antiespàstic al llarg del dia i provoca invariablement sedació. Per això, de vegades és emprat com a tractament coadjuvant en una sola dosi nocturna ja que és bastant eficaç per prevenir els espasmes musculars, una complicació freqüent i dolorosa en alguns pacients amb espasticitat. Es recomana començar amb una dosi inicial de 2 mg/dia, amb escalat lent fins a un màxim de 60 mg/dia

**Tractaments intramusculars amb efecte local**

Aquest tipus de tractaments permeten disminuir l'espasticitat dels músculs hiperactius sense debilitar els que no estan afectats. Els bloquejos nerviosos amb anestèsics locals, fenol i alcohol són poc específics i els efectes secundaris que provoquen poden ser acusats.<sup>(3)</sup>

**Toxina botulínica (Botox®, Dysport®, Xomin®)**  
(bloqueig neuromuscular)

És el tractament d'elecció en l'espasticitat focal.<sup>(17)</sup> En l'espasticitat generalitzada, s'utilitza com a tractament complementari per administrar en els músculs més afectats.<sup>(16,17)</sup> Actua blocant l'alliberament d'acetilcolina en la unió neuromuscular i produint una denervació transitòria i, a més, en produir un alliberament de neurotransmissors té un paper analgèsic.

L'efecte s'inicia progressivament als 2-3 dies fins a aconseguir el seu màxim aproximadament al cap d'un mes i la durada de l'efecte es manté 3-4 mesos. El grau i la durada de la relaxació muscular obtinguda depenen de les dosis administrades.

Si bé hi pot haver evidències d'ús, es tracta d'una indicació no autoritzada. Són fàrmacs d'ús hospitalari.

**Tractaments per mucosa oral****Delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol (Sativex®)**

És un modulador del sistema endocannabinoide basat en els principals components actius de la planta *Cannabis sativa*; delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) i cannabidiol (CBD) en proporció 1:1.

El THC actua com a agonista parcial dels receptors CB1 i CB2 ja que imita els efectes dels endocannabinoides que poden modular els efectes dels neurotransmissors (per exemple, reduir els efectes de neurotransmissors excitants com el glutamat).

S'administra en polvoritzacions bucals, es recomana alternar el punt d'aplicació bucal cada vegada. Cada polvorització de 100 mcg conté 2,7 mg de THC i 2,5 mg de CBD, així com 0,04 g d'alcohol. Cal fer un ajust progressiu de la dosi fins a trobar la dosi òptima del pacient sense arribar a superar una màxima de 12 polvoritzacions al dia. Segons la pauta de la taula, es recomana anar pujant el nombre de polvoritzacions durant dues setmanes fins a arribar a la dosi òptima, que ens els estudis d'EM ha estat una mitjana de 8 al dia (taula 5).

La indicació és per a pacients amb espasticitat moderada o greu que no han respost de manera adequada a altres fàrmacs antiespàstics i que han mostrat una millora clínicament significativa dels símptomes relacionats amb l'espasticitat durant un període inicial de prova del tractament.

Els assaigs clínics existents amb aquest fàrmac n'han demostrat l'eficàcia com a teràpia afegida. No obstant això, es creu que podria ser útil en monoteràpia.<sup>(19-20)</sup>

L'eficàcia es va valorar utilitzant l'escala *Numeric Rating Scale (NRS)*, en la qual el 0 és absència d'espasticitat i 10 la pitjor espasticitat possible. Actual-

ment, aquest tractament, en no ser invasiu, té preferència sobre l'ús del baclofèn intratecal o de les actuacions quirúrgiques.

Els esdeveniments adversos com marejos, diarrea, fatiga, nàusees, mal de cap i somnolència es produeixen amb força freqüència amb *Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol*, però generalment són d'una intensitat de lleu a moderada i la incidència pot ser reduïda considerablement per la graduació de la titulació.<sup>(21)</sup> Està contraindicat en pacients amb antecedents d'esquizofrènia o altres malalties psicòtiques, història de trastorns de la personalitat o altres tractaments psiquiàtrics diferents de la depressió secundària a la patologia de base.

**Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol, és un fàrmac força segur que demostra eficàcia moderada com a tractament adjuvant en la disminució de l'espasticitat moderada o greu associada a esclerosi múltiple sempre que el pacient presenti com a mínim un 20% de millora en l'escala NRS a les quatre setmanes**

**Taula 5. Taula de titulació de Sativex®**

Dia	Nombre de polvoritzacions al matí	Nombre de polvoritzacions a la nit	Total polvoritzacions al dia
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12



### Tractaments intratecals

S'utilitzen en l'espasticitat generalitzada greu que no respon a fàrmacs d'administració oral i amb un EDSS > o igual 7.<sup>(22)</sup>

L'EDSS (escala extesa de discapacitat de Kurtzke) té en compte tres dimensions: la física (deteriorament), la personal (discapacitat) i la social (incapacitat). És una escala que puntua la disfunció des de 0 (no discapacitat) fins a 10 (mort per EM), amb intervals de 0,5, basant-se en diversos sistemes funcionals: motor, cerebel, tronc cerebral, esfínters, sensibilitat, visió, mental i d'altres aspectes no inclosos entre els anteriors.

El fàrmac més utilitzat és el *baclofèn* en infusió intratecal contínua que permet aconseguir unes concentracions eficaces en el líquid cefaloraquídi (LCR), però a concentracions plasmàtiques 100 vegades menors que les produïdes en l'administració oral reduint així els possibles efectes secundaris.<sup>(3,16)</sup>

L'administració intratecal contínua es du a terme mitjançant infusió amb una bomba programable subcutània. Es tracta d'un procediment reversible que permet una dosificació molt precisa del fàrmac. Cal tenir en compte que la supressió i la sobredosificació de baclofèn poden ser extremadament greus ja que no hi ha un antagonista específic, per això, s'ha de comptar amb personal assistencial altament qualificat.<sup>(3,23)</sup> La suspensió sobtada es va associar a convulsions, trastorns psicològics i hipertèrmia.

El tractament farmacològic de l'espasticitat en l'esclerosi múltiple ha d'estar basat en l'eficàcia dels tractaments, la seguretat i les preferències del pacient.

### BIBLIOGRAFIA

- Adams RD et al. Principles of Neurology, 6th ed, New York: McGraw-Hill; 1997. p 54.
- Anònim. Dantrolene sodium for treatment of spasticity. Med Lett Drugs Ther 1974; 16: 61-62.
- Vivancos F, Pascual SI, Nardi J, Miquel F, de Miguel I, Martínez MC, Martínez I et al. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. Rev Neurol 2007; 45 (6): 365-375.
- Noth J. Trends in the aetiology and pharmacotherapy of spasticity. J Neurol 1991; 238: 131-39.
- Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner 1964; 192: 540-2.
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987; 67: 206-7.
- Patrick E, Ada L. The Tardieu Scale differentiates contracture from spasticity whereas the Ashworth Scale is confounded by it. Clinical Rehabilitation 2006; 20: 173-82.
- Penn RD, Savoy SM, Corcos D, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. New Engl J Med 1989; 320: 1517-21.
- Hobart JC, Riazi A, Thompson, AJ, et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). Brain 2006; 129: 224-34.
- Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. Drugs 2000; 59: 487-95.
- Consortium of Multiple Sclerosis Centers. 2003. Guías de Práctica clínica. Manejo de la espasticidad en la Esclerosis Múltiple.
- Rekand T. Clinical assessment and management of spasticity. A review. Acta Neurol Scand 2010; 122 (suppl 190): 62-66
- Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. Neurology 1976; 26: 441-46.
- Solari A, Filippini G, Gasco P, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. Neurology 1999; 52: 57-62.
- Erwin A, Gudesblatt M, Bethoux F, et al. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis: Too little, too late?. Mult Scler 2011; 17: 623-629.
- Brashear A, Lambeth K. Curr Treat Options Neurol. 2009 May; 11(3): 153-61.
- Habek M, Karni A, Balash Y, Gurevich T. The place of the botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2010; 112: 592-596.
- Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et al. For the Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2007; 14: 290-96.
- Collin C, Ehler E, Waberszinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Research 2010; 32: 451-59.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 2011; doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03328.
- Sastre-Garriga J, Vila C, Clissold S, Montalban X. THC and CGD oromucosal spray (Sativex) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2011; 11: 627-637.
- Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiébaud JB, Bussel B, et al. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. Mult Scler 2006; 12: 101-3.
- Erwin A, Gudesblatt M, Bethoux F, et al. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis: Too little, too late?. Mult Scler 2011; 17: 623-629.



## ESPIGOLANT

N. CASAMITJANA

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

### A READERS'S GUIDE TO 200 YEARS OF THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRANDT AM

N ENGL J MED 2012; 366: 1-7

El gener de 1812, ara fa dos-cents anys, apareixia el primer número del *New England Journal of Medicine*. Pocs dels fundadors podien preveure una continuïtat tan llarga i un èxit tan significatiu. Avui és la revista més citada de la literatura mèdica i la més antiga de les que actualment es publiquen.

La iniciativa fou d'un metge de Boston, John Collins Warren juntament amb el seu col·lega James Jackson, fundador del Massachusetts General Hospital, per mantenir actualitzats els companys de Nova Anglaterra. La publicació va començar amb periodicitat trimestral i al cap de setze anys van passar-la a periodicitat setmanal.

L'autor de l'article commemoratiu dels 200 anys comenta que un passeig per les pàgines del *New England Journal of Medicine* és un repàs de la història de la medicina dels darrers dos segles amb tota la seva complexitat ja que ha cobert pràcticament cada aspecte de l'evolució de la ciència mèdica en aquest temps: les relacions de la societat, l'economia i la política amb el coneixement mèdic. Una immersió en els seus arxius avui accessibles en format electrònic ens mostra una ciència radicalment diferent de la d'avui però sempre orientada a la malaltia tant del pacient individual com de tota la societat en què viu, des de la meticulosa descripció de l'angina pectoris en el primer número de gener de 1812 a la

inquietud per les epidèmies que afectaven Nova Anglaterra i tota la nova nació americana. El 1832, quan l'epidèmia de còlera va devastar Nova York el *New England Journal* publicava un article en el qual recomanava el tractament immediat després del diagnòstic amb 100 gotes de làudan mesclats amb essència de menta i brandi. Posteriorment, ja a començaments del segle XX quan les epidèmies de malalties infeccioses com tuberculosi i xarampió disminuïen, la revista va començar a publicar estudis sobre malalties cròniques (diabetis, malalties cardíques o càncer).

Tècniques quirúrgiques com la primera demostració d'anestèsia feta el 1846 al Massachusetts General Hospital, es van publicar en primer lloc en el *New England Journal*. També s'hi va debatre àmpliament el tema de la base microbiana de les malalties i a finals del segle XIX la idea que hi havia causes específiques de malalties específiques ja dominava les pàgines de la revista i les oportunitats de diagnòstic que això representava.

A començament del segle vint la introducció del Salvarsan per tractar la sífilis va representar una nova etapa de la medicina en què els tractaments anaven orientats a patògens específics. Evidentment, l'esclat es va produir els anys 1940 amb l'aparició dels antibiòtics.

També l'obligatorietat de vacunar va ser un tema de debat recurrent des del principi i que posà al descobert les tensions entre els mandats socials i les llibertats individuals.

El *New England Journal* també ha estat al llarg dels anys el pri-

mer a publicar diversos temes com l'optimització de l'ús de la insulina per tractar la diabetis (1922) o el gran estudi quantitatiu que començà a relacionar el fet de fumar amb el càncer de pulmó (1928) o les primeres descripcions de la sida (1981). Ha estat una finestra a les noves tecnologies mèdiques i als nous tractaments i encara de manera indirecta també als canvis socials que els han acompanyat com per exemple les primeres dones estudiants de medicina a la Harvard Medical School el 1878.

El repartiment dels primers cent exemplars de la revista va ser a cavall, i l'autor comenta que ningú que faci una visió retrospectiva d'aquests darrers dos-cents anys en què els canvis han estat espectaculars, es pot arriscar a fer una predicció ni que sigui només per als pròxims vint, però que així i tot la idea inicial dels que van començar la revista el 1812, indubtablement encara es manté.

### DRUG-INDUCED YAWNING: A REVIEW PATATIAN E I WILLIAMS NT

ANN PHARMACOTHER 2011; 45: 1297-301

Els autors es van proposar revisar la bibliografia existent sobre els medicaments que induïen badalls ja que aquest és un fenomen poc tractat en els llibres de farmacologia.

Recorden que fer badalls està relacionat amb el control de diversos neurotransmissors i neuropèptids, que es pot presentar en diferents situacions fisiològiques (son, gana, hipoglucèmia,...) o patològiques (alteracions gàstriques o biliars, mareig,...) i que també es dona en persones que pateixen problemes psiquiàtrics o neurològics com tumors cerebrals, encefalitis,



hipòxia cerebral, esquizofrènia, mal de cap o depressió.

Els badalls estan considerats complicacions estranyes i normalment de poc significat clínic. En l'article els autors van revisar les referències als badalls com a efecte advers a medicaments.

A partir d'aquí van fer una revisió de les referències en anglès a *MEDLINE/PubMed* des dels inicis del 1996 a juliol del 2011, a *International Pharmaceutical Abstracts* i a *EMBASE* amb els termes "yawning", "drug-induced yawning" i "adverse drug reactions". Van tenir en compte les referències tant en animals com en persones. Entre els nombrosos casos en què els medicaments estaven implicats com a primera causa de l'acte de badallar hi ha majoritàriament referències a anestèsics (propofol i tiopental), inhibidors de la recaptació de serotonina (duloxetina, fluoxetina i paroxetina) i agonistes dopaminèrgics com l'apomorfina. Normalment, la majoria dels casos de badalls induïts per medicaments baixen d'intensitat amb la reducció de la dosi o la retirada del suposat agent causant, però també hi ha situacions en què els badalls es presenten en retirar el medicament com s'esdevé amb fentanil.

Als autors comenten que si bé fer badalls no és un efecte advers greu, en alguns casos han arribat a aparèixer complicacions com dislocació de l'articulació de la mandíbula i per aquest motiu recomanen precaució durant la inducció d'anestèsia en pacients que abans ja han patit aquest tipus de dislocació.

També destaquen que en un cas de tractaments amb duloxetina i aparició de badalls excessius, aquests no anaven acompanyats de somnolència i que en els casos referits el problema s'acabava quan es deixava el tractament. Suggerixen que en algunes situacions l'efecte dependria de la dosi.

Assenyalen que hi ha limitacions en aquesta revisió ja que la majoria de referències són comunicació de casos o estudis molt petits o de referències més antigues. Comenten també que en relació al fàrmac causant, la bibliografia no acostuma a incloure el temps entre la presa i el començament de l'aparició del problema, però normalment sí que permeten descartar altres factors que puguin ser-ne la causa.

### **STATINS AND PREVENTION OF INFECTION: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF DATA FROM LARGE RANDOMIZED PLACEBO CONTROLLED TRIALS**

**VAN DER HOEK HL, BOS WJW, DE BOER A I VAN DE GARDE EMW  
BMJ 2011; 343:D7281**

Els autors de l'article volen respondre la pregunta segons la qual les estatines poden fer disminuir el risc d'infecció, possibilitat a què alguns estudis observacionals d'aquests darrers anys sembla apuntar. Remarquen que de forma inherent als estudis observacionals, hi ha possibilitats d'estimacions amb biaixos que no és possible descartar i que per tant els efectes de les estatines en el risc d'infecció no han de ser conclouents amb seguretat. Fa poc alguns investigadors també van suggerir que l'efecte protector associat podia ser conseqüència de l'anomenat efecte "usuari saludable", és a dir, que els usuaris d'estatines tindrien un estatus de salut millor i practicarien altres comportaments sans.

Amb aquesta reflexió prèvia, els autors van partir de la hipòtesi que si hi havia efecte preventiu en les estatines amb relació al risc d'infecció era possible detectar-lo basant-se en assajos clínics grans controlats amb placebo. Així van dur a terme una revisió sistemàtica de les metanàlisis d'assajos clínics d'estatines

controlats amb placebo amb avaluació dels efectes adversos de les estatines centrat en les infeccions.

Van revisar la literatura publicada en anglès a *MEDLINE/PubMed*, *EMBASE* i la *Cochrane Library*, fins al 10 març del 2011, i van seleccionar els estudis amb placebo que incloïen almenys 100 participants, que presentaven un seguiment mínim d'un any i que recollien una infecció com a efecte advers o causa de defunció.

Van identificar 632 assajos que complien els criteris d'inclusió i que al final del procés van quedar reduïts a 11.

Aquests 11 assajos representaven 30.947 pacients, 14.103 dels quals (un 45,6%) havien rebut estatines i 16.844 (un 54,4%), placebo. El seguiment va ser de 3.3 anys, amb una franja que anava des d'1 a 5.1 anys. L'edat dels pacients estava entre 48 i 73 anys. Tots els assajos tenien poc risc de biaixos.

En aquest període de tractament 4.655 pacients van presentar una infecció, recollida com a efecte advers o causa de defunció. D'aquests, 2.368 prenen estatines i 2.287 placebo. La majoria d'estudis no especificaven el punt de la infecció. Com que pocs assajos grans amb placebo recollien la incidència d'infeccions no és possible analitzar subgrups de pacients per dosi i tipus d'estatines i classe d'infecció.

Els autors comenten que la metanàlisi de les dades no mostra evidència que les estatines facin disminuir el risc d'infecció i que no és possible establir una relació protectora d'aquestes contra les infeccions com recullen alguns estudis observacionals. Els autors remarquen que la força de l'estudi està en el procediment utilitzat i que la limitació que reconeixen és que només van poder revisar 11 estudis amb referències a infecció.

# ACTUALITZACIÓ DEL CONTROL DEL RESTRENYIMENT. RECOMANACIONS PER PREVENIR I TRACTAR EL RESTRENYIMENT CRÒNIC EN ANCIANS

M. VILELLA<sup>1</sup>, M. COMELLAS<sup>1</sup>, N. CARRASCO<sup>2</sup>, R. TORRES<sup>3</sup>, M. PÉREZ<sup>3</sup>, N. MASABEU<sup>3</sup>, E. DÍAZ-MUNIÓ<sup>2</sup>, J.J. MACHÍ<sup>2</sup>,  
M. ARRANZ<sup>4</sup>, M.J. REVILLA<sup>4</sup>, T. CASASÍN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Estudiant de farmàcia en pràctiques tutelades, <sup>2</sup>Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Viladecans, <sup>3</sup>Metge geriatra, Centre sociosanitari Frederica Montseny, <sup>4</sup>Tècnic laboratori, Hospital de Viladecans, <sup>5</sup>Cap de servei, Hospital de Viladecans

■ El restrenyiment és un fenomen molt comú en la societat actual i és més freqüent en dones i ancians. Al mateix temps, els laxants són el grup de fàrmacs més usats després dels analgèsics fet que pot afavorir una disminució de la qualitat de vida i portar més complicacions.<sup>1</sup> A Espanya la prevalença de persones restretes està entre el 14 i el 29% de la població segons l'estudi de Garrigues.<sup>2</sup> Sovint és multifactorial i es classifica en funció del curs evolutiu en agut (<3 mesos), subagut (de 3 a 12 mesos) i crònic (>12 mesos).<sup>3</sup>

El restrenyiment crònic té un efecte negatiu significatiu en la qualitat de vida de la població, és per això que el tractament té molta importància per alleujar els símptomes, restaurar els hàbits d'evacuació amb defecacions sense esforç i per millorar la qualitat de vida amb els efectes adversos mínims.

Actualment, la definició proposada pel conveni dels experts implica una valoració objectiva i/o subjecciva de la situació del pacient sobre la base dels criteris diagnòstics de Roma III.<sup>4</sup>

## El restrenyiment crònic té un efecte negatiu significatiu en la qualitat de vida de la població

Si bé aquests criteris són la guia actual per al diagnòstic cal tenir en compte que els hàbits d'evacuació són diferents en cada persona. Així, una persona es pot sentir incòmoda si només fa dues defecacions per setmana, mentre que una altra pot trobar normal aquesta periodicitat. Encara que la freqüència és considerada important, el nombre de defecacions no ha de ser utilitzat com a indicador únic del restrenyiment crònic.<sup>5</sup>

Aquest article vol ser una revisió del tractament del restrenyiment i un compendi de les recomanacions que donem al centre sociosanitari que atenem.

### Taula 1. Criteris de diagnòstic de Roma III per al restrenyiment crònic en adults

Ha d'incloure els punts següents en els últims tres mesos.

1. S'han de complir dues o més de les condicions següents:

- Esforç excessiu per defecar un 25% de les ocasions.
- Excrements durs o grumolosos en més del 25% de les evacuacions.
- Sensació d'evacuació incompleta més del 25% de les vegades.
- Sensació de bloqueig/obstrucció ano-rectal en més del 25% de les defecacions.
- Maniobres manuals per facilitar l'evacuació (digitals, subjecció de sòl pelvià) més del 25% de vegades.
- Menys de tres defecacions a la setmana.

2. Rarament fa deposició sense ús de laxants.

3. No presenta criteris clars de la síndrome d'intestí irritable (SII).



## ETIOLOGIA I FISIOPATOLOGIA

Segons l'etiologia, el restrenyiment crònic es classifica en primari i secundari.

### – Restrenyiment primari (idiopàtic i funcional)

Es divideix en tres grups fisiopatològics<sup>5</sup>:

1. **De trànsit normal:** és el subtipus més comú. Si bé la femta passa pel còlon a velocitat normal els pacients tenen dificultat per evacuar-la.
2. **De trànsit lent:** més comú en dones. Es caracteritza per un moviment peristàltic insuficient. Pot ser la causa d'una alteració de l'activitat motora del còlon com, per exemple, activitat contràctil anormal de l'àrea rectosigmoide.
3. **Disfunció del sòl pelvià o esfínter anal:** en aquest cas els pacients presenten falta de coordinació entre la contracció o la relaxació de la musculatura abdominal i perianal en la defecació (dissinèrgia defecatòria), han de fer més esforç i tenen una sensació d'evacuació incompleta. A vegades requereixen fer pressió en la zona perianal o vaginal per permetre el pas de la femta.

### – Restrenyiment secundari

Pot ser degut a:

1. **Medicació.** Hi ha molts fàrmacs que poden causar-ne, en aquests casos seria aconsellable reavaluar el tractament (*taula 2*).
2. **Alteracions metabòliques** com en els casos de diabetis, hipotiroïdisme, hipercalcèmia i hiperparatiroidisme.
3. **Alteracions neurològiques** com demència, malaltia de Parkinson, esclerosi múltiple...
4. **Alteracions del tracte intestinal.** Des d'anormalitats estructurals fins a càncer de còlon, malaltia de Crohn...
5. **Estil de vida.** Ingestió insuficient de fibra o de líquid, sedentarisme o l'absència d'hàbit de deposicions regular.

**Hi ha molts fàrmacs  
que poden causar  
restrenyiment crònic**

## Taula 2. Fàrmacs associats al restrenyiment

- Anticolinèrgics
- Antidepressius tricíclics
- Antihistamítics
- Antiepilèptics
- Antipsicòtics
- Antiinflamatoris no esteroïdals
- Antiàcids
- Bloquejadors del canal de calci
- Diurètics
- Ferro
- Levodopa
- Opiàcis

## COMPLICACIONS

El restrenyiment crònic pot comportar altres problemes de salut addicionals com hemorroides, impactació fecal (que causa obstrucció), úlceres, prolapse rectal, fissures anals, incontinència fecal, diarrea,...

## PREVENCIÓ I TRACTAMENT

En el maneig del restrenyiment és tan important el tractament farmacològic com el no farmacològic, i és que aquest símptoma requereix una actuació integral amb mesures higienico-dietètiques, conductuals i farmacològiques.

### Mesures no farmacològiques<sup>3</sup>

El primer pas per prevenir i tractar el restrenyiment és modificar l'estil de vida. Per aconseguir aquest objectiu, les estratègies a seguir són les següents:

- **Manteniment d'un bon ritme de defecacions** per establir un ritme intestinal regular. És important ensenyar l'individu a identificar el ritme intestinal propi i modificar les actituds negatives que inhibeixen aquest estímul.
- **Fibra dietètica.** La quantitat diària recomanada és d'uns 20-35 g/dia, bé sigui amb canvis en la dieta (consum de fruita sense pelar, verdura, llegum, cereals integrals,...) o amb suplementes comercials (*Plantago ovata*). Si bé no sempre el pacient accepta la fibra de bon grat més que res pels efectes col·laterals que pot tenir com: flatulència, distensió, meteorisme i sabor desagradable. Per evitar aquest tipus de molèsties es recomana fer una ingesta progressiva.

- **Ingesta de líquids.** Una hidratació adequada és essencial per combatre el restrenyiment i aconseguir un bon trànsit intestinal. La ingesta de líquid recomanada és de 30-35ml/kg/dia<sup>vi</sup> (uns 8 gots d'aigua).
- **Activitat física.** És recomanable un cert grau d'exercici regular ja que el sedentarisme està associat a un augment del risc de restrenyiment. També en casos de pacients que fan llit o que tenen poca mobilitat és més freqüent que pateixin aquesta síndrome.

Si després de seguir aquests consells pràctics els pacients encara presenten restrenyiment crònic serà necessari un tractament farmacològic.

### Mesures farmacològiques<sup>7</sup>

Els tractaments disponibles per alleujar el restrenyiment són els següents:

1. **Suplements de fibra.** Considerats el tractament de primera línia per a pacients autònoms. Ajuden a l'evacuació per augment del *bolus* intestinal ja que fan augmentar el volum de la femta per increment del pes d'aquesta i per absorció d'aigua. D'aquest grup s'utilitzen metilcel·lulosa i *Plantago ovata*. S'han d'ingerir amb aigua abundant per evitar problemes d'obstrucció intestinal. Tenen un inici d'acció lent: d'un a tres dies. En general, la fibra pot ser administrada abans o després dels àpats tenint en compte que si s'ingereix abans produirà sensació de sacietat. Generalment, són segurs però poden interferir en l'absorció d'alguns fàrmacs (warfarina, digoxina, salicilats,...) com també de calci i ferro. Com a efectes adversos, poden provocar flatulències, distensió abdominal o obstrucció intestinal, però són poc freqüents.
2. **Laxants osmòtics.** Aquests agents actuen augmentant la secreció d'aigua al còlon i facilitar el pas de la femta. Podem classificar-los en dos grups: laxants osmòtics salins (hidròxid de magnesi) i no salins (lactulosa, lactitol, polietilenglicol [macrogol]).

Els laxants osmòtics salins han de ser utilitzats amb precaució en pacients amb insuficiència cardíaca o renal ja que poden produir alteracions

## Els laxants osmòtics salins han de ser utilitzats amb precaució en pacients amb insuficiència cardíaca o renal

hidroelectrolítiques o hipermagnesèmia. Aquests tipus de fàrmacs tenen un temps de latència de 2-6 hores i com a efecte advers més freqüent hi ha la diarrea. L'hidròxid de magnesi com a medicament que modifica el pH gàstric pot reduir la biodisponibilitat o retardar l'absorció d'altres fàrmacs. Aquestes interaccions es poden evitar separant l'administració de l'hidròxid de magnesi i aquests fàrmacs entre dues i tres hores.

Lactulosa i lactitol són disacàrids amb mecanisme d'acció semblant i un efecte laxant al cap d'unes hores, si bé la primera resposta pot ser que no aparegui fins al segon o tercer dia de tractament. Encara que siguin laxants osmòtics no salins també cal controlar els nivells d'electròlits en sang en pacients ancians o amb deshidratació o hipopotasèmia. Els efectes adversos més comuns són molèsties gastrointestinals i flatulències. La lactulosa és el laxant d'elecció en pacients amb hepatopatia (pel mecanisme d'acció com antihiperamonèmic en la prevenció de l'encefalopatia hepàtica).

I com a últim exemple tenim el polietilenglicol. Aquest fàrmac s'utilitza en casos de restrenyiment crònic i també està indicat en impactació fecal. Com a avantatge sobre els altres presenta escassa alteració hidroelectrolítica. Com a precaucions cal remarcar que indueix un increment del trànsit gastrointestinal que pot reduir l'absorció d'alguns medicaments, i s'hauria d'evitar en pacients amb disfàgia neurògena perquè pot produir toxicitat pulmonar per aspiració.

Els laxants osmòtics més estudiats són el polietilenglicol i la lactulosa. L'únic fàrmac que presenta evidències nivell 1 amb recomanació A en les dues metanàlisis fetes sobre laxants és el polietilenglicol.



3. **Laxants estimulants** com el bisacodil, els senòsids o picosulfat sòdic. Incrementen la motilitat intestinal i les secrecions i tenen un inici d'acció que oscil·la entre les 6 i les 12 hores. Solen ser recomanats com a alternativa en cas de fracàs farmacològic o contraindicació dels fàrmacs anteriors. No se n'aconsella l'ús com a tractament crònic per l'efecte irritant sobre els plexes mientèrics i perquè a llarg termini pot produir tolerància i dependència. Els senòsids estan contraindicats en hepatopatia greu. L'absorció del bisacodil es pot veure modificada si es pren conjuntament amb llet i/o antiàcids de manera que cal espaiar l'administració com a mínim dues hores. En general, en casos de sobredosificació o administració prolongada, els estimulants del peristaltisme poden produir hipopotassèmia. Per aquest motiu, cal dedicar una atenció especial als pacients geriàtrics ja que estats de debilitat, hipotensió i incoordinació psicomotriu poden ser exacerbats. A causa de l'augment del trànsit gastrointestinal que provoquen aquests laxants, pot quedar modificada l'absorció d'altres fàrmacs que s'administren conjuntament.
4. **Laxants emol·lients.** Actuen estovant la femta en la qual reverteixen facilitant així el moviment per l'intestí. El més comú és l'oli de parafina. No se'n recomana l'ús com a tractament crònic ja que podria interferir en l'absorció de vitamines liposolubles (A, D, E i K) i alguns medicaments. És aconsellable usar-lo puntualment en pacients amb patologies anorectals que provoquen dolor a l'hora d'evacuar (hemorroides, fissures anals,...). S'administra abans d'anar a dormir i si cal també al matí, dues hores abans o després d'esmorzar i de prendre altres medicaments.
5. **Laxants rectals.** Els ènemes i els supositoris són utilitzats com a tractament puntual per l'efecte ràpid que tenen. En aquest grup hi trobem: fosfat dibàsic i monobàsic (ènema), supositoris de glicerina i cànules de citrat sòdic. Aquests fàrmacs estan contraindicats en obstrucció abdominal i hemorràgia digestiva, en canvi estan indicats en presència d'excrements en l'ampulla rectal. Com a efectes adversos poden provocar proctitis. Cal tenir en compte el risc d'hiperfosfatèmia, d'hipocalcèmia i d'hipotensió en pacients ancians i/o insuficiència renal amb l'ús d'ènemes rics en fosfats.
6. **Futures opcions terapèutiques.** Dues categories de fàrmacs per tractar el restrenyiment crònic estan en desenvolupament: agonistes selectius del receptor 5-HT<sub>4</sub> (prucaloprida) i activadors del canal de clorur (lubiproston).  
Prucaloprida és un procinètic de selectivitat elevada amb gran impacte en casos de restrenyiment amb trànsit intestinal lent. A diferència d'altres agonistes 5-HT<sub>4</sub> no té efectes cardiovasculars significants. Ha estat aprovat per l'EMEA per al tractament del restrenyiment crònic en dones en casos de fracàs terapèutic del laxants convencionals (en homes encara no s'ha pogut aprovar pel nombre insuficient d'individus en l'estudi).<sup>8</sup>  
Lubiproston és el primer activador del canal de clorur aprovat per l'FDA. Actua en les cèl·lules de l'epiteli intestinal en les quals augmenta la secreció de fluid intestinal. Segons un estudi de 48 setmanes, aquest fàrmac es pot considerar eficaç i segur en pacients adults de restrenyiment crònic.<sup>9</sup> Tot i així encara no està aprovat per l'EMEA.

**L'únic fàrmac que presenta evidències nivell 1 amb recomanació A en les dues metanàlisis fetes sobre laxants és el polietilenglicol**

### Altres opcions terapèutiques

El *biofeedback* és un teràpia especialment indicada per a persones amb restrenyiment crònic greu que pateixen defecació dissinèrgica ja que permet aprendre a utilitzar correctament els músculs abdominals i del sòl pelvià. Es basa en la inserció d'uns sensors en l'anus, la vagina o l'abdomen. El pacient simula una defecació i pot visualitzar la tensió muscular que exerceix en una pantalla i canviar la resposta.<sup>10</sup>

**Taula 3. Agents per tractar el restrenyiment. Taula resum<sup>3</sup>**

Laxant	Principi actiu	Posologia habitual	Efectes secundaris	Temps de latència	Comentaris
<b>Suplements de fibra</b>	<i>Plantago ovata</i>	7-11g/24h (després dels àpats)	Flatulències, distensió abdominal, obstrucció intestinal	Entre 1-3 dies	Beure aigua en abundància Contraindicat en obstrucció intestinal i escassa ingesta hídrica
	Metilcel·lulosa	1.5g/24h			
<b>Laxants osmòtics</b>	Hidròxid de magnesi	2.4-4.8g/24h (matí)	Diarrea aquosa, depleció hidroelectrolítica	Entre 2-6 hores	Hipermagnesèmia en pacients amb insuficiència renal o cardíaca.
	Lactulosa	10-30ml/24h	Molèsties gastrointestinals flatulència	Entre 1-3 dies	Adient per a pacients amb hepatopatia crònica.
	Lactitol	10-20g/24h (matí o vespre)			
	Polietilenglicol (Macrogol)	10-20g/24h Diluir cada sobre en mig got d'aigua.	Distensió abdominal	Entre 6 i 12 hores	Evitar en disfàgia neurògena Indicat en casos d'impactació fecal
<b>Laxants estimulants</b>	Senòsids A i B	12-36mg/24h (a la nit)	Irritant sobre plexes mientèrics	Entre 6 i 12 hores	No se'n recomana l'ús prolongat Evitar en cas d'hepatopatia greu
	Bisacodil	5-10mg/24h (al matí en dejú o a la nit)	Crea tolerància i dependència		No es recomana usar prolongadament Evitar prendre'l amb llet i/o antiàcids
	Picosulfat sòdic	2.5-5mg/24h (a la nit)	Dolors còlics		No s'ha d'utilitzar més de sis dies seguits
<b>Laxants emol·lients</b>	Oli de parafina	15ml/12-24h (abans d'anar a dormir)	Irritació anal, pruija	Entre 1 i 3 dies	Útils en pacients amb dolor defecatori Risc de malabsorció de vitamines liposolubles Contraindicat en disfàgia.
<b>Laxants rectals</b>	Glicerina	1-2 aplicacions/24h	Proctitis	Efecte ràpid	Inadequats com a tractament únic. Només de manera puntual.
	Fosfat dibàsic i monobàsic	1 enema/24h	Risc d'hiperfosfatèmia, hipocalcèmia, hipotensió.		Contraindicats en obstrucció abdominal i hemorràgia digestiva.
	Citrat sòdic (més detergent)	1 cànula/24h	Proctitis		Útils si presència d'excrements en l'ampul·la rectal.

**EL PAPER DEL FARMACÈUTIC**

A causa de la prevalença elevada d'aquesta afecció el paper del farmacèutic esdevé molt important a l'hora d'educar la població en les formes d'abordar el restrenyiment. Per començar hem d'obtenir una informació bàsica sobre l'estat del pacient: medicació actual, historial clínic, hàbits de defecació,

estil de vida,... Després, en funció d'aquestes dades hem de fer les recomanacions pertinents: augment de la ingesta de fibra i aigua, exercici moderat i consell sobre la teràpia farmacològica adient. És essencial que el pacient sàpiga les característiques del restrenyiment per no fer un mal ús de la teràpia laxant.



L'abús de laxants és una conseqüència bastant freqüent que acostuma a ser producte de malentesos sobre la freqüència defecatòria normal, l'efecte dels laxants i per intents de disminució del pes. Aquesta situació pot portar a diverses malalties greus com còlon catàrtic i melanosi còlica (dipòsits de pigment a la mucosa) entre altres. L'ús de purgants forts provoca un buidament total de l'intestí que pot cursar amb un retard en el funcionament habitual d'aquest. Això comporta que el pacient necessiti més laxants i el cicle de la dependència torni a començar. En aquests casos l'actuació adient seria un tractament amb laxant formador de massa juntament amb una retirada del laxant estimulant.<sup>6</sup>

Un tractament eficaç implica un bon coneixement del pacient sobre les causes del restrenyiment i una utilització adequada dels fàrmacs laxants. A part d'assistir en la teràpia farmacològica el farmacèutic també ha de saber derivar els pacients al metge quan sigui necessari.

### RECOMANACIONS TERAPÈUTIQUES PER ABORDAR EL RESTRENYIMENT EN EL PACIENT GERIÀTRIC INSTITUCIONALITZAT

El restrenyiment és un problema freqüent en el pacient geriàtric, normalment de causa multifactorial. El control adequat és una pràctica important en pacients institucionalitzats ja que una mala praxis del maneig pot comportar problemes mèdics importants.

El pacient geriàtric acostuma a ser un pacient poli-medicat, per tant és fonamental saber els fàrmacs que consum que poden ser causants del restrenyiment i, sempre que sigui, possible retirar-los o disminuir-ne la dosi.

Abans d'instaurar qualsevol tractament és recomanable seguir una sèrie de mesures com ara: augmentar el consum de fibra en la dieta, incrementar l'activitat física en els pacients amb mobilitat conservada i potenciar la musculatura abdominal. En pacients incapacitats poden ser útils els massatges abdominals. I mai s'ha d'oblidar fer un tacte rectal, per descartar la presència de fecalomes.

La majoria de vegades a aquestes mesures no farmacològiques, s'hi ha d'afegir tractament farmacològic.

A continuació exposem les mesures que recomanem en el nostre centre per al tractament farmacològic del restrenyiment en el pacient geriàtric institucionalitzat:

Primer de tot recomanem els incrementadors del bolus (*Plantago ovata*), no obstant aconsellem evitar-los en pacients no autònoms o en aquells als quals no es pot garantir una bona ingesta hídrica i hi ha risc d'obstrucció intestinal. Recomanem prendre'ls després dels àpats per no incrementar la pèrdua de gana, molt comuna en aquesta població.

A continuació, en cas que els incrementadors no siguin suficients, recomanem afegir un laxant osmòtic no salí. El macrogol és el que utilitzarem d'elecció de no ser que el pacient presenti disfàgia neurògena i hi hagi risc d'aspiració. En pacients amb hepatopaties, recomanem la lactulosa per l'efecte hipoamonèmic.

Si no n'hi ha prou amb aquestes mesures, recomanem afegir al tractament un laxant estimulant (senòsids A i B). A causa de l'efecte irritant que té i de la capacitat de crear tolerància, limitem la durada a tres dies, de no ser que es tracti d'un pacient pal·liatiu amb alt consum d'opiacis.

En últim cas, recomanem l'ús de laxants osmòtics salins (hidròxid de magnesi). Encara que són molt efectius i hi ha molta experiència d'ús, els utilitzem com a darrera alternativa ja que poden produir alteracions hidroelectrolítiques en pacients ancians.

De manera puntual recomanem els laxants rectals quan es necessita una evacuació ràpida. Cal tenir en compte que els ènemes amb laxants salins poden causar alteracions hidroelectrolítiques i per tant s'han d'administrar amb precaució.

Recomanem els laxants emol·lients quan hi ha patologia ano-rectal associada, com fissures, hemorroides, etc.

Aquestes mesures estan resumides a continuació en la taula 4.

### CONCLUSIONS

El restrenyiment és un problema molt comú en la societat i està molt present, especialment en dones i en pacients d'edat avançada. Per un control adequat, abans d'iniciar un tractament farmacològic cal tenir en compte tota una sèrie de mesures no farmacològiques. És fonamental saber el mecanisme d'acció i els efectes adversos dels laxants per fer-ne una bona elecció. Amb els pacients d'edat avançada s'han de tenir en compte tota una sèrie de precaucions ja que efectes adversos com les alteracions hidroelectrolítiques produïdes per alguns laxants poden tenir implicacions clíniques importants.



**Taula 4. Recomanacions per prevenir i tractar el restrenyiment en el pacient geriàtric**

<b>1. Modificació hàbits</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– evitar enllitament</li> <li>– augmentar hidratació (si no hi ha contraindicació)</li> <li>– aport de fibra en la dieta</li> <li>– mantenir un bon ritme defecatori</li> </ul>		
<b>2. Suplements de fibra</b>		
<b>Temps de latència: 1-3 dies</b>		
<i>Plantago ovata</i> 3.5 g sobres 2-3 sobres al dia amb molta aigua	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Només en pacients autònoms</li> <li>– Evitar en cas d'obstrucció intestinal, en malalties ulceroses actives i en presència d'una escassa ingesta hídrica (pacients pal-liatius)</li> </ul>	Efectes adversos: Flatulències, distensió abdominal, hipopotasèmia, obstrucció intestinal Donar després dels àpats (treu la gana)
<b>3. Laxants osmòtics no salins</b>		
<i>Macrogol</i> 13.8 g sobres 1-3 sobres al dia en mig got d'aigua	– Laxant d'ELECCIÓ excepte en hepatopaties i en pacients amb disfàgia (toxicitat pulmonar per aspiració)	Efectes adversos: Distensió abdominal Temps de latència: 6-12 hores
<i>Lactulosa</i> 3.33 g / 5 mL 15-45 mL / 12-24 h	– D'elecció en pacients amb hepatopatia crònica (prevenció encefalopatia hepàtica) i en pacients amb disfàgia	Flatulències i dolors abdominals Temps de latència: 1-3 hores
<b>4. Laxants estimulants</b>		
<b>Temps de latència: 6-12 hores</b>		
<i>Senòsids A i B</i> 12 mg dragees: 1-3 dragees al dia	MÀXIM 3 DIES (En pal-liatius, temps indefinit)	Efectes adversos: Irritant sobre plexes mientèrics. Crea tolerància i dependència. Dolors còlics.
<b>5. Laxants osmòtics salins</b>		
<b>Temps de latència: 2-6 hores</b>		
<i>Hidroxid de magnesi</i> 3.6 g sobres: 1-4 sobres al dia	Reservar per aquells casos en què els laxants anteriors no siguin efectius.	Risc d'hipermagnesèmia en pacients amb insuficiència renal.
<b>6. Laxants rectals</b>		
Només de manera puntual. Inadequats com a tractaments únics. Evacuació intestinal ràpida		
<i>Supositoris de glicerina</i> 1 supositori: 12-24 h	En presència d'excrements consistents en ampul·la rectal.	Efectes adversos: Proctitis.
<i>Fosfat dibàsic i monobàsic</i> Enema casen®		Risc d'hiperfosfatèmia, hipocalcèmia hipotensió, tetània.
<i>Citrat sòdic més detergent</i>	Útil quan hi ha presència d'excrements en l'ampul·la rectal.	Proctitis.
<b>Pacients pal-liatius:</b> Important pautar un laxant simultàniament a un tractament amb opioides. En pacients terminals, els laxants amb fibra poden ocasionar més problemes que beneficis.		<b>Laxants emolients: oli de parafina</b> (15 mL/12-24 h) Útils en pacients amb patologia anorectal i hemorroides o fissures que indueixen a dolor defecatori. Evitar en pacients geriàtrics amb restrenyiment funcional i en pacients amb disfàgia. Risc de malabsorció de vitamines liposolubles.

**CONCLUSIONS**

1. Benavent R., Pedreño C., Pardo C.: Tractament del restrenyiment en el malalt geriàtric. Butlletí de la comissió de Farmàcia i Terapèutica, Hospital General de Granollers 2006.
2. Garrigues V., Galvez C., Ortiz V., Ponce M., Nos P., Ponce J.: Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. Am. J. Gastroenterol 2004; 159:520-6
3. Mascaró J., Fariñas O., Formiga F., Limon E., Miralles R., Pérez-Castejón JM.: Maneig del restrenyiment en el pacient ancià. Societat catalano-baleàrica de geriatria i gerontologia.
4. Longstreth GF., Grant W., Chey W., Houghton L., Mearin F., Spiller R.: Functional Bowel Disorders; Gastroenterology 2006; 130: 1480-1491.
5. Eoff III J., Lembo A.: Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. Supplement of Journal of Managed Care Pharmacy 2008; Vol 14, No. 9, S-a.
6. DiPiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Posey L.: Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 6th edition. United States of America: Mc Graw Hill 2005; p 685-689.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid. Centro de Información del Medicamento. <http://www.aemps.gob.es/cima>
8. Quigley E.: Prucalopride: safety, efficacy and potencial applications. Therapeutic Advances in Gastroenterology 2012; 5 (1) 23-30.
9. Lembo A., Johanson J., Parkman H., Rao S., Miner P., Ueno R. : Long-Term Safety and Effectiveness of Lubiprostone, a chloride Channel (ClC-2) Activator, in Patients with Chronic Idiopathic Constipation. Digestive Diseases and Sciences 2011; 56:2639-2645.
10. Camilleri M., Bharucha A.: Behavioural and new pharmacological treatments for constipation: getting the balance right. Gut 2010; 59: 1288-1296.





FUNDACIÓ  
**BANC DELS ALIMENTS**  
BARCELONA



# h♥d♥nem tot contra la fam d'aquí

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

[www.bancdelsaliments.org](http://www.bancdelsaliments.org)

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

## REPERCUSSIÓ DE LA PROTECCIÓ SOLAR EN LA SÍNTESI DE VITAMINA D I EN EL SEU ESTATUS NUTRICIONAL

C. PARDOS, A. PARÈ, L. ARRANZ

Grup Complements Alimentosos, Vocàlia Alimentació i Nutrició, COFB.

■ La vitamina D és una substància orgànica que actua com un micronutrient. La ingesta és necessària i per això es considera una vitamina si bé en l'organisme actua també com una hormona. El terme vitamina D engloba dues molècules lleugerament diferents: l'ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> i el colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub>.

Té un paper essencial en el manteniment de la funció normal de l'os, actua com una hormona juntament amb la hormona paratiroidal i la calcitonina i regula el metabolisme del calci i del fòsfor. En l'intestí prim afavoreix el transport actiu del calci dietètic i en el ronyó augmenta la reabsorció tubular tant de calci com de fòsfor. Sobre l'os actua afavorint la mineralització i el dipòsit de hidroxiapatita càlcica en la matriu òssia. També participa en la diferenciació cel·lular i alguns estudis l'han relacionada amb la disminució del risc de diabetis, malalties cardiovasculars, càncer, malalties inflamatòries intestinals, esclerosis múltiple i artritis reumatoide.

La vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol és d'origen vegetal, s'obté a partir d'un fitosterol i ens arriba per l'alimentació. La vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol s'obté de la dieta i per síntesi cutània gràcies a la radiació ultraviolada del sol, a partir d'un precursor present a la pell, el 7-dehidrocolesterol (que a la vegada se sintetitza a partir del colesterol).

És una vitamina liposoluble i s'absorbeix per difusió en l'intestí juntament amb altres greixos. És transportada pels quilomicrons a través de la limfa. En el fetge experimenta una primera hidroxilació i forma el 25-OH-colecalciferol. La vitamina D s'emmagatzema poc en el fetge. Per ser biològicament activa ha de patir una segona hidroxilació que té lloc en el ronyó i forma l'1,25-dihidroxicolecalciferol. Tant la D<sub>2</sub> com la D<sub>3</sub> tenen hidroxilades les posicions 1 i 25 i es diferencien en l'enllaç senzill o doble del carboni 17. Les persones amb pancreatitis crònica, celiàquia, obstrucció biliar o alteracions renals i hepàtiques tenen afectada l'absorció i el metabolisme de la vitamina D.

**La vitamina D és una substància orgànica que actua com un micronutrient. La seva ingesta és necessària i per això es considera una vitamina, si bé en l'organisme actua també com una hormona**

Alguns fàrmacs que també afecten aquest mateix metabolisme són els antiepilèptics, anticonvulsius, la rifampicina i la isoniazida.

Els aliments que contenen més quantitat de vitamina D<sub>3</sub> són el rovell d'ou, el peix blau, l'oli de fetge de peix, la llet sencera de vaca, la mantega i el fetge. És una vitamina estable i no es deteriora quan els aliments són escalfats. Les fonts alimentàries acostumen a ser insuficients quan no hi ha prou exposició a la llum solar.

La deficiència crònica de vitamina D provoca raquitisme en nens, i osteomalàcia i osteoporosi en adults. – Els requeriments de vitamina D segons la FAO/WHO (2001)

- 5 micrograms en nens i adults, embaràs i lactància
- 10 micrograms de 51-70 anys
- 15 micrograms en més grans de 71 anys

La ingesta màxima tolerable és de 25 micrograms/dia per a nens menors d'un any i 50 micrograms/dia per a la resta de població.

– Factors de conversió

- 1 microgram de colecalciferol (D<sub>3</sub>) = 1,03 micrograms de ergocalciferol (D<sub>2</sub>)
- 1 microgram = 40 U.I. de vitamina D
- 1 U.I. = 0,025 micrograms de vitamina D

**La vitamina D<sub>3</sub> es produeix fotoquímicament en funció de:**

**a) Factors ambientals**



La quantitat de radiació solar, que depèn de la latitud i l'estació de l'any, l'hora del dia, l'altitud i les condicions climatològiques, la reflexió dels raigs ultraviolats i la pol·lució ambiental.

És important tenir en compte que qualsevol procés que alteri la quantitat de radiació d'UVB que penetra en la pell pot afectar significativament la producció de vitamina D3 de l'organisme. A l'atmosfera hi ha diferents substàncies com l'oxigen, el nitrogen, el vapor d'aigua, la contaminació ambiental, etc. que poden absorbir, reflectir o dispersar aquests UVB i fer que la quantitat efectiva d'UVB per a la síntesi de vitamina D3 sigui més baixa. De fet s'ha demostrat que a les grans ciutats la radiació dels UVB es redueix un 5% per mor de la contaminació amb partícules de carboni que genera la combustió dels derivats del petroli. Un altre factor que influeix en la radiació UVB és la posició del sol amb relació a la terra, per tant, pot variar segons l'hora del dia, l'estació de l'any i la latitud del país. En concret, a Espanya, les radiacions UVB capaces de sintetitzar vitamina D3 es produeixen de març a octubre.

**En general, els raigs UVB tenen la màxima expressió al migdia, a l'estiu.**

#### **b) Factors individuals**

Abans d'interaccionar amb les molècules de 7-dehidrocolesterol els nivells d'UVB que arriben als queratinòcits estan atenuats per factors tals com la roba que la persona porta o l'ús de protectors solars. Pel que fa a la roba, les fibres lleugeres de cotó i lli són menys efectives en el bloqueig dels UVB en comparació amb la llana, la seda o el poliester.

Un altre dels factors cutanis que poden influir en la síntesi de vitamina D3 és la pigmentació i grau de queratinització. Una pell més fosca (amb més melanina) i estrat corni més gruixut tindran menys producció de vitamina D3. La melanina és un molècula gran que té com a funció principal absorbir les radiacions solars, per tant, aquelles persones amb concentracions més altes de melanina requereixen un temps d'exposició més elevat als UV per generar la quantitat equivalent de vitamina D3 d'un individu amb una pell més blanca. Per aquesta raó, les persones de color tenen més risc de patir dèficit de vitamina D. Els nivells de 7-dehidrocolesterol també influeixen en la síntesi cutània de vitamina D3. Al llarg de la vida es

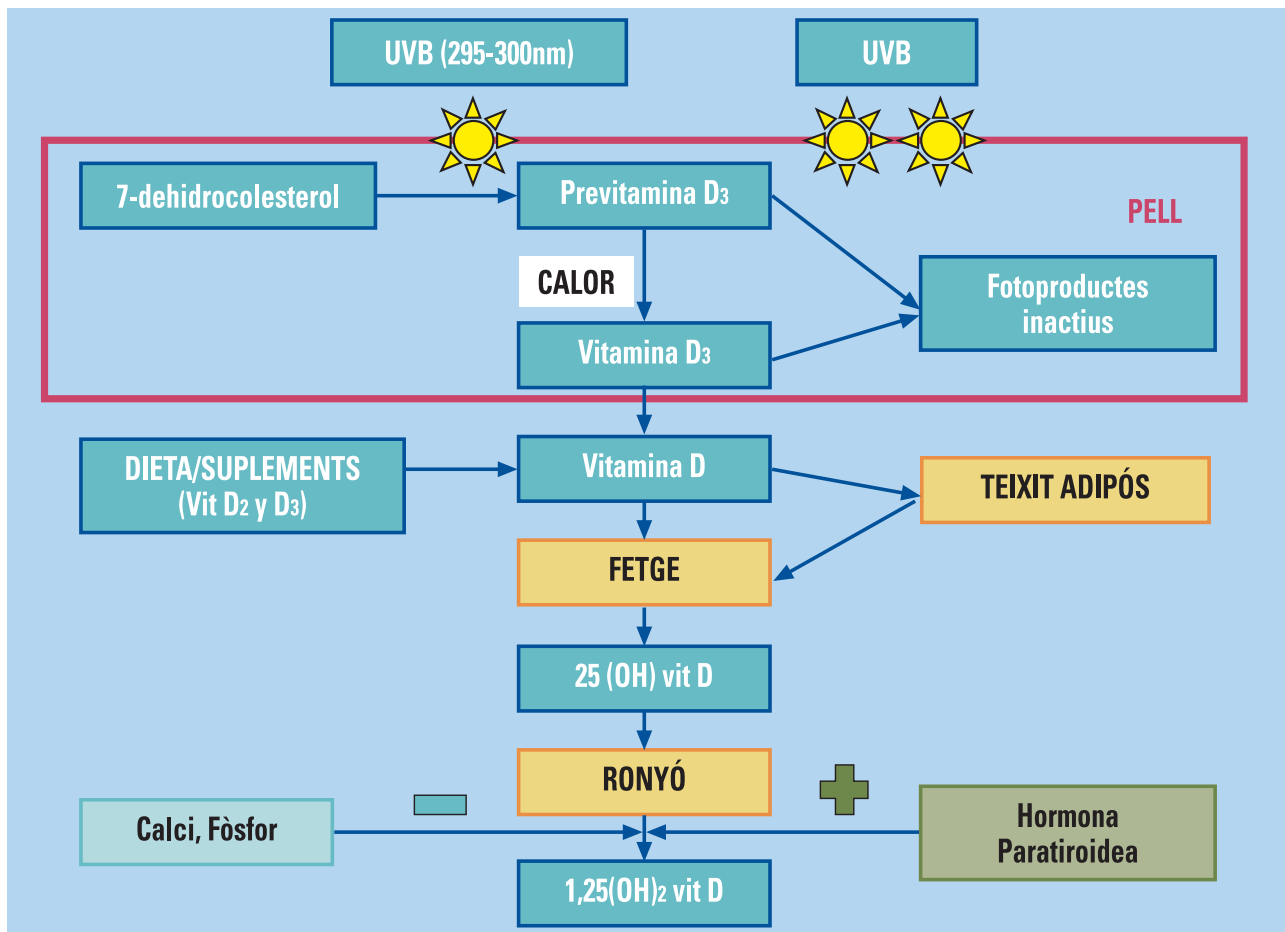
produeix una disminució en la concentració de 7-dehidrocolesterol en l'epidermis per això, la síntesi d'aquesta vitamina en persones exposades al sol és un 78% menor en individus a partir de 60 anys en comparació amb els de 20-30 anys.<sup>3</sup>

### **LA PROTECCIÓ SOLAR I LA SÍNTESI DE VITAMINA D**

Els protectors solars tenen com a funció principal absorbir, reflectir o dispersar les radiacions UV. Això ho poden fer perquè incorporen uns ingredients a la composició que mitjançant un mètode físic, químic o biològic porten a terme aquesta funció. Per quantificar la capacitat de filtre del fotoprotector s'utilitza l'anomenat *factor de protecció solar* (FPS). L'FPS ens indica el temps que podem estar exposats al sol sense risc de cremades. Els FPS van de 5 a >50. A causa a l'efecte "pantalla" que tenen els fotoprotectors comparats amb els UV, diversos autors han fet estudis per saber la implicació que aquest efecte provoca en la síntesi de vitamina D.

Malgrat que els nivells de vitamina D en l'organisme depenen tant de la seva ingesta pels aliments rics en aquesta vitamina com de l'exposició als raigs ultraviolats (UV) del sol, els UVB ajuden el mecanisme de producció de més d'un 90% del total de la vitamina D<sup>1</sup> de l'organisme. Multitud d'estudis<sup>2</sup>, també han demostrat que els UV del sol (tant una exposició aguda com crònica) poden provocar efectes negatius per a la salut com cremades solars, fotocarcinogènesi, fotoenvelliment i fotoimmunosupressió. Els mètodes més usuals utilitzats per prevenir aquests efectes adversos es basen principalment a evitar l'exposició solar, portar roba adequada i la utilització de fotoprotectors. Aquest últim és el mètode més utilitzat per la majoria de la població. Actualment, aquesta utilització massiva de protectors solars, ha generat dubtes de si poden afavorir l'aparició de deficiències de vitamina D a l'organisme.

La vitamina D3 se sintetitza quan els UVB incideixen sobre la molècula 7-dehidrocolesterol present als queratinòcits de l'epidermis. Aquests raigs ultraviolats B (UVB) corresponen a la porció de l'espectre electromagnètic compresa entre els 280 nm i els 320 nm. Les longituds d'ona òptimes per a la producció de vitamina D3 estan entre 295-300 nm, ja que aquests són els tipus d'ona que absorbeix millor el 7-dehidrocolesterol.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Esquema de síntesi de la vitamina D a l'organisme.<sup>3</sup>

A la fig.1 es possible observar l'esquema de síntesi i de metabolisme de la vitamina D.

La molècula de 7-dehidrocolesterol, present a la pell, es converteix en provitamina D<sub>3</sub> mitjançant els UVB i posteriorment en vitamina D<sub>3</sub> amb l'ajuda de l'escalfor corporal. Si la persona segueix prenent el sol molta estona una part d'aquesta vitamina D<sub>3</sub> es degrada i s'inactiva. Les vitamines D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> procedents de l'alimentació s'absorbeixen a nivell intestinal. Tant la vitamina D<sub>3</sub> formada mitjançant els UVB com les procedents de l'alimentació es poden emmagatzemar al teixit adipós. Per activar-se han de passar per dues hidroxilacions, la primera al fetge i la segona al ronyó.

### REPERCUSSIÓ DE LA PROTECCIÓ SOLAR EN LA PRODUCCIÓ DE VITAMINA D

Certs estudis<sup>4</sup> han pogut demostrar que l'àcid para-amino benzoic (PABA), que és un component habitu-

al dels fotoprotectors bloca la síntesi de vitamina D tant *in vivo* com *in vitro*. Un altre estudi<sup>5</sup> va comparar els nivells de 25(OH) vitamina D en pacients amb història clínica de càncer de pell i que havien utilitzat fotoprotectors amb PABA durant els anys anteriors, i els va contrastar amb persones control que no utilitzaven el fotoprotector regularment. Aquest estudi va arribar a la conclusió que els usuaris de protectors solar tenien uns nivells mitjans de 25(OH) vit D menors en un 50% de casos als del grup control. Un dels problemes d'aquest estudi és que no van valorar els nivells basals de la vitamina D dels participants, i que l'exposició als UV no va ser controlada (perquè l'actitud a prendre el sol dels malalts amb antecedents de càncer de pell és molt diferent de la d'una persona sense aquest problema).

Farrerons i col.laboradors<sup>6</sup> va demostrar que l'ús del fotoprotector va produir efectes de supressió de

síntesi de vitamina D estadísticament significatius comparats amb els del grup control que no l'havien utilitzat, però que aquesta disminució no havia provocat alteracions significatives en els marcadors del metabolisme ossi.

Malgrat que les dades dels estudis anteriors indiquen que l'ús dels protectors solar fa disminuir la quantitat de 25(OH)vit D, en estudis d'utilització de fotoprotectors a la vida real no s'han pogut demostrar aquests efectes, i fins i tot en alguns casos en persones que habitualment utilitzaven aquests productes, els nivells d'aquesta vitamina s'han incrementat<sup>7</sup>. Thieden i col·laboradors van concloure que l'ús del protector solar estava directament relacionat amb la intenció de prendre el sol de l'individu, i els que utilitzaven fotoprotectors s'exposaven amb més freqüència i durant més hores a les radiacions UV, de manera que acabaven sintetitzant més vitamina D.

A més, també s'ha de tenir en compte que els fotoprotectors no bloquen totes les radiacions ultraviolades sinó que permeten la transmissió d'una fracció de fotons UVB incidents igual a 1/FPS1. Per exemple, un fotoprotector FPS 30 permet el pas de 1/30 de radiació UVB cap a la pell, de manera que si es pren el sol de manera més freqüent i durant més hores la quantitat de radiació UVB que ens arriba és suficient per evitar el dèficit de vitamina D.

Altres factors que també influeixen en la diferència entre els estudis amb control de laboratori i els de la vida real és que habitualment els protectors solars no s'apliquen en la quantitat adequada que seria 2mg/cm<sup>2</sup> de pell, sinó que s'ha comprovat que les persones s'apliquen menys quantitat de la recomanada<sup>8</sup> (0,5mg/cm<sup>2</sup>). A més, la freqüència de reaplicació del producte acostuma a ser incorrecte, especialment quan hi ha un excés de sudoració, es fan activitats vigoroses o es neda. En aquest cas es recomana una reaplicació del fotoprotector cada dues hores o després de qualsevol activitat de les comentades, però la població en general no s'ajusta a aquestes pautes. Un altre dels factors a tenir en compte és que no totes les zones exposades al sol estan sotmeses al tractament del fotoprotector. De fet, una enquesta feta per Diffey i col·laboradors<sup>9</sup> va demostrar que menys de la meitat dels subjectes aplicava el producte a totes les parts del cos exposades al sol.

## CONCLUSIONS

En teoria, l'ús correcte dels fotoprotectors hauria de fer disminuir els nivells de vitamina D, però a la pràctica aquest no és el cas.

De fet, molts estudis han demostrat que els protectors solars rarament s'apliquen de manera correcta, en la dosi i amb la freqüència idònies. Per tant, en condicions d'ús reals és possible que l'ús incorrecte del fotoprotector, unit a un increment en l'exposició solar provoqui un increment en la síntesi de vitamina D en aquestes persones. Malgrat això, també s'ha de tenir en compte que els nivells de producció de vitamina D també varien segons la latitud, l'època de l'any, el grau d'obesitat, el color de la pell, la superfície de la pell exposada al sol i l'edat de la persona. En aquelles persones que per problemes de fotosensibilitat<sup>10</sup> o per altres motius no poden prendre el sol o han d'utilitzar fotoprotectors amb FPS molt alts a tot el cos se'ls ha de recomanar que arribin als nivells necessaris de vitamina D mitjançant l'alimentació o l'ús de suplementes.

## AGRAÏMENT

Donem les gràcies a la doctora Rosaura Farré per la seva orientació en l'elaboració d'aquest article.

## BIBLIOGRAFIA

1. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels?. *Br J Dermatol* 2009; 161: 732-736.
2. Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2011; 27: 58-67.
3. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing Vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 115-124.
4. Matsouka LY et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamina D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1165-1168).
5. Matsouka LY et al. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 26-hidroxy vitamin D. A preliminary study. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1802-1804.
6. Farrerons J et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol* 1998; 139: 422-427.
7. Thieden E et al. Sunscreen use related to UV exposure, age, sex, and occupation based on personal dosimeter readings and sun-exposure behavior diaries. *Arch Dermatol* 2005; 141: 967-973.
8. Berwick M. The Good, the Bad and the Ugly of sunscreens. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 31-33.
9. Diffey B. Sunscreen isn't enough. *J Photochem Photobiol B* 2001; 64: 105-108.
10. Stafford R, Farrar MD, Kift R, Durkin MT, Berry JL, Webb AR, Rhodes LE. The impact of photosensitivity disorders on aspects of lifestyle. *Brit J Dermatol* 2010; 613: 817-822

## MARC LEGISLATIU DELS FARMACÈUTICS TITULARS DURANT ELS PRIMERS DECENNIS DEL SEGLE XX (1904-1939)

F. PARRILLA

Farmacèutic, Doctor en Salut Pública, Agència de Protecció de la Salut

■ El model sanitari espanyol té l'origen a mitjan segle XIX amb la publicació del Real Decreto Orgánico de Sanidad (1847)<sup>1</sup> i la Ley de Servicio General de Sanidad (1855)<sup>2</sup>. Aquest model establia els tres nivells de l'organització sanitària: estatal, provincial i municipal. La sanitat municipal estava formada pels facultatius titulars, contractats pels alcaldes i remunerats pels ajuntaments, amb dos objectius bàsic: el control de les epidèmies (a través de les juntes locals de sanitat de les quals formaven part) i garantir els serveis benèfics assistencials mèdics i farmacèutics. Als farmacèutics titulars (en endavant FT) corresponia proporcionar medicaments als pobres, formar part de les juntes locals de sanitat i assessorar l'alcalde en cas d'epidèmies<sup>3</sup>.

La Ley Orgánica Municipal de 1870 va donar més autonomia als ajuntaments i en les grans ciutats van aparèixer les primeres cases de socors amb la finalitat que l'administració municipal assumís l'assistència clínica i domiciliària de l'antiga beneficència (València 1875) i els cossos municipals d'higiene pública i salubritat, amb funcions inspectores (València, Reglament de 1882)<sup>4</sup>. L'aparició dels postulats microbiològics va significar superar la concepció miasmàtica com font de la malaltia i l'origen de la sanitat preventiva a les grans ciutats. Així van aparèixer els primers laboratoris químics (Barcelona 1867; Madrid 1878; València 1881) per controlar l'adulteració dels aliments i la salubritat de les aigües, els primers laboratoris microbiològics (Barcelona 1886, València 1894) i els serveis de desinfecció (Barcelona 1885) per al control de les malalties transmissibles. Finalment, l'agrupació de tots aquests serveis higienicosanitaris va donar origen al naixement dels instituts municipals de higiene (Barcelona 1891, València 1911)<sup>5</sup>.

Després dels tres intents fracassats de modificar la Ley de Servicio General de Sanidad (1855)<sup>4</sup>, el 1904 va ser aprovada la Instrucción General de Sanidad (en endavant IGS)<sup>6</sup>. Es tracta del text més llarg i minucios en la legislació sanitària internacional comparada<sup>7</sup> i va suposar l'inici de la modernització de la salut

### Amb el Reglament de 1935, els FT assoleixen el màxim grau de reconeixement professional

pública espanyola per fer front a les importants deficiències existents: pèssims serveis de subministrament d'aigua potable i del clavegueram urbans, absència d'una estadística sanitària i gran mortalitat general per malalties infectocontagioses<sup>8</sup>.

La IGS va representar un pas endavant en la sanitat municipal ja que va crear els cossos facultatius titulars, l'organització i les competències dels quals es varen desenvolupar en els reglaments respectius: metges titulars (1904), farmacèutics titulars (1905) i veterinaris titulars (1906).

### ORGANITZACIÓ I FUNCIONS DELS FARMACÈUTICS TITULARS

A finals del segle XIX la situació de la farmàcia rural espanyola era objecte de debat i d'intents de reforma a escala local. Així, a la província de Terol, el Col·legi Oficial de Farmacèutics, creat el 1899 per farmacèutics titulars (de zones rurals), davant l'apatia dels farmacèutics de la capital<sup>9</sup>, va acordar el següent: la formació dels partits farmacèutics (vuit partits més un possible novè)<sup>10</sup>, l'ajustament dels contractes (ja fossin d'iguales o de partits tancats "a la fórmula general que la Junta del Districte determini per a cada farmacèutic")<sup>10</sup>, incloure els medicaments d'ús freqüent no compresos en la farmacopea vigent en *la iguala*, el dipòsit de medicaments de necessitat urgent en la persona del metge o d'una persona de confiança allà on aquest no hi fos i denunciar els casos d'intrusisme professional detectats al subdelegat de Sanitat<sup>10</sup>.

No obstant això, és a principis del segle XX quan va començar el procés de reforma de l'organització i de les funcions dels FT amb l'aprovació d'un nou marc normatiu: la IGS de 1904<sup>6</sup>, el Reglamento de Farmacéuticos Titulares de 1905<sup>11</sup> i la Real Orden Circular de 1905<sup>12</sup>.



La IGS és la norma bàsica dels facultatius titulars (capítol VIII). Pel que fa als FT establia que en cada municipi de més de 2.000 habitants hi havia d'haver com a mínim una farmàcia amb la qual es contractaria la provisió dels medicaments a malalts pobres (article 93), autoritzava el servei mancomanat d'una oficina de farmàcia a municipis llandants agrupats si no es podia establir una oficina de farmàcia (article 94) i que els farmacèutics titulars s'havien d'organitzar d'acord amb un reglament especial (article 108).

El Reglamento del Cuerpo de Farmacéuticos Titulares de 1905 desenvolupava l'article 108 de la IGS i feia referència a totes les qüestions d'organització i funcionament dels FT<sup>11</sup>. L'article 43 enumera les funcions del farmacèutic titular i permet observar com queden superades les tradicionals funcions de beneficència i assessorament científic que s'exercien des de mitjan segle XIX (veure taula 1).

Finalment, la Real Orden Circular de 1905 estructurada en 10 punts que establien, entre altres, la classificació dels partits farmacèutics per nombre d'habitants i les dotacions econòmiques que havien d'abonar els farmacèutics titulars per desenvolupar les seves tasques (veure taula 2).

Tot i així, aquest marc legislatiu va provocar l'aparició de nous problemes com el greuge entre titulars nous que ingressaven al cos de farmacèutics immediatament després de demanar-ho i els titulars que no podien ingressar-hi i que havien prestat els serveis d'abans del Reglament de 1905 ni tampoc va corregir situacions irregulars com el nomenament de nombrosos farmacèutics titulars sense que tinguessin els requisits legals establerts o la regència de més d'una oficina de farmàcia en diverses localitats. Totes aquestes eventualitats es van intentar corregir amb el Real Decreto, de 23 d'octubre de 1916<sup>13</sup>.

El pas de la Restauració a la Dictadura del general Primo de Rivera va representar un avanç significatiu en la modernització i la descentralització de l'organització sanitària amb la publicació dels reglaments de sanitat municipal<sup>14</sup> i provincial<sup>15</sup>. El Reglamento de Sanidad Municipal de 1925 va crear el cos d'inspectors municipals de sanitat (del qual formaven part els farmacèutics titulars) i al qual s'accedia per oposició nacional, la qual cosa evitava les arbitrarietats dels ajuntaments<sup>16</sup> i establia la possibilitat de constituir l'Asociación Nacional de Titulares per defensar els

seus interessos amb la creació provisional en els col·legis professionals d'una secció de titulars. També establia que els ajuntaments havien de contractar metges i farmacèutics titulars per atendre l'assistència mèdica gratuïta de les famílies pobres del municipi i assumir tota una sèrie de competències en matèria d'higiene pública: abastiment d'aigua potable, eliminació i tractament d'excretes i d'aigües residuals, higiene de vivendes, preceptes relatius a establiments industrials, policia de substàncies alimentícies, prevenció d'infeccions i epidèmies, assistència benèfica, inspecció sanitària, constitució de juntes de sanitat i de beneficència i laboratoris municipals<sup>4,5</sup>.

A pesar de les millores aconseguïdes, la Unió Farmacèutica Nacional (UFN 1913-1936), una corporació farmacèutica integrada pels col·legis oficials provincials de farmacèutics,<sup>(17)</sup> reivindicava una sèrie de millores pels FT reivindicava una corporació farmacèutica integrada pels col·legis oficials provincials de farmacèutics<sup>17</sup>, una sèrie de millores: denunciaven el greuge en comparació amb metges i veterinaris amb relació a les dotacions mínimes a percebre que es reduïen al 50% als municipis i partits en els quals hi havia més d'una farmàcia; l'obligació de fer la vigilància dels aliments encara que en molts municipis no estava constituït el laboratori municipal; el petit marge econòmic per la pujada d'alguns medicaments a l'adjudicació per concurs de la prestació farmacèutica; l'adjudicació per concurs dels serveis farmacèutics o l'establiment de farmàcies municipals<sup>17,18</sup>. El Real Decreto 2044, de 13 de novembre de 1928, va solucionar en part aquests problemes en establir el cobrament dels medicaments en funció de les receptes dispensades (i no pel contracte com fins a aquell moment) i l'ingrés al cos de farmacèutics titulars per oposició, d'acord amb les condicions i el programa a desenvolupar en un reglament posterior<sup>19</sup>.

Amb la publicació del Reglamento de los servicios farmacéuticos del Ministerio de Gobernación e Inspectores Farmacéuticos Municipales (farmacèutics titulars), de 20 d'agost del 1930<sup>20</sup> (veure taula 3) es produeix un avanç important i també és on apareix per primera vegada la denominació *inspectores farmacèutics municipals* (IFM), denominació que ha perdurat fins als nostres dies com a sinònim d'FT. El Reglament de 1930 és de gran importància ja que afectava tots els aspectes organitzatius dels FT i va



**Taula 1. Reglamento del Cuerpo de Farmacéuticos Titulares, de 16 de febrer de 1905****Capítulo I: De la Junta de gobierno y Patronato del cuerpo de farmacéuticos titulares (artículos 1-13)**

**Art. 1.** La Junta de gobierno y Patronato del cuerpo de farmacéuticos titulares de España es la representación oficial de dicho cuerpo.

**Capítulo II: De los partidos farmacéuticos y su clasificación (artículos 11-16)**

**Art. 15.** La clasificación de los partidos se hará en tres categorías, con arreglo a las retribuciones que otorgue la Junta de Patronato (...) y se denominarán, por orden de mayor a menor importancia, de primera, segunda y tercera (...)

**Capítulo III: De los farmacéuticos titulares - clasificación e ingreso (artículos 17-30)**

**Art. 17.** Constituyen el Cuerpo de Farmacéuticos titulares los facultativos encargados permanentemente de los servicios de higiene y policía sanitaria que sea de su incumbencia o les encomienden los ayuntamientos y del suministro de medicamentos a las familias pobres, según los contratos o que se celebren con las expresadas corporaciones (...). Constituirán el cuerpo de titulares todos los farmacéuticos que estén encargados en la actualidad o lo hubiesen estado del suministro de medicamentos a las familias pobres, o que hubieran prestado este servicio con carácter interino durante cuatro años.

**Capítulo IV: De los concursos y los contratos con los municipios (artículos 31-40)**

**Art. 34.** (...) Los contratos habrán de estipularse conforme a las disposiciones que dicte en su día el Ministerio de la Gobernación, para sustituir las derogadas de la segunda parte del primer párrafo del art. 22 del reglamento de partidos médicos de 14 de junio de 1891 (...)

**Capítulo V: Asambleas y reuniones (artículos 41-42)****Capítulo VI: Deberes y derechos de los farmacéuticos titulares (artículos 43-47)**

**Art. 43.** Los farmacéuticos titulares tendrán a su cargo:

- 1º. La prestación de los servicios sanitarios y de interés general, que dentro del término jurisdiccional correspondiente, les sean encomendados por las autoridades sanitarias superiores. También facilitarán, cuando les sean requeridos, los informes o datos de los servicios que les están encomendados a la Inspección general de sanidad, al Gobernador Civil, a los alcaldes y a las autoridades judiciales.
- 2º. Auxiliar con sus conocimientos científicos, dentro de la misma demarcación, tanto a las corporaciones municipales respectivas como a las provincias (...)
- 3º. Practicar por encargo de los municipios y siempre que éstos los provean de los medios necesarios para su realización (cuando el farmacéutico no esté obligado a poseer), los análisis encaminados a averiguar las condiciones de las aguas, desde el punto de vista de su potabilidad y demás aplicaciones domésticas
- 4º. Practicar sobre los alimentos y bebidas los ensayos relacionados con los intereses de la salud y la higiene.
- 5º. Suministrar los medicamentos, tanto a los vecinos pudientes (previa remuneración) como a los pobres clasificados como tales (...)

**Capítulo VII: Instituciones benéficas del cuerpo de farmacéuticos titulares (artículo 48)**

**Art. 48.** La Junta de gobierno y Patronato procederá a la fundación de un Montepío del cuerpo, para cubrir las necesidades de los titulares imposibilitados para ejercer su profesión, así como de sus viudas y huérfanos (...)

**Capítulo VIII: Fondos del cuerpo (artículos 49-50)**

**Art. 49.** Para sufragar los gastos inherentes a la gestión de La Junta de gobierno y Patronato se fijará una cuota anual, a pagar el mes de enero, proporcional al sueldo o situación de cada titular.



**Taula 2. Real Orden Circular de 18 d'abril de 1905**

1. Los partidos farmacéuticos se dividen en tres categorías: De primera (de más de 3.500 residentes), de segunda (entre 2.001 y 3.500 residentes) y de tercera (entre 500 y 3.500 residentes). Los ayuntamientos menores de 500 residentes no estarán sujetos a estas prescripciones.
2. Las dotaciones mínimas que percibirán los farmacéuticos titulares son de 250 pesetas anuales para los municipios de tercera categoría, de 400 pesetas anuales para los municipios de segunda categoría y de 725 pesetas anuales para los municipios de primera categoría. En los partidos con dos o más titulares se deducirá el 50% del exceso que resulte entre la dotación (población) que le corresponda y lo que le correspondería si existiese en la localidad un solo titular.
3. En poblaciones con más de 16.000 residentes en las que no esté organizado este servicio, los ayuntamientos acordarán, de acuerdo con el informe previo favorable de la Junta provincial de Sanidad y de la Junta de gobierno y Patronato, el número de titulares que deba existir para un mejor servicio sanitario.
4. El municipio donde esté ubicada la farmacia contribuirá en mayor medida a la dotación del titular cuando forme parte de un partido farmacéutico constituido por agrupación de municipios.
5. "Los municipios que por su situación especial no puedan agruparse a otros para formar partido, y se agreguen a los inmediatos, abonarán por dotación de titular 15 céntimos de peseta por residente".
6. La Junta de gobierno y Patronato del Cuerpo de farmacéuticos titulares redactará, con toda urgencia, un petitorio-tarifa, por el que se regirán el suministro y tasación de los medicamentos para las familias pobres incluidas en la beneficencia municipal.
7. Los titulares tienen la obligación de dispensar medicamentos a la beneficencia. En los pueblos que tengan más de una oficina de farmacia, sea cual sea el número de residentes, tendrán derecho a suministrar todas las que lo soliciten, si bien dejando libertad a las familias pobres para proveerse de medicamentos de la farmacia que prefieran (este punto es idéntico al artículo 93 de la IGS)
8. Los ayuntamientos consignarán en sus próximos presupuestos las cantidades necesarias para pagar el servicio benéfico-sanitario en la forma antes indicada, adaptando los contratos realizados con posterioridad a la IGS. El titular remitirá a La Junta de gobierno y Patronato certificación del acuerdo con el ayuntamiento y éste lo hará constar en sus presupuestos.
9. Las autoridades administrativas deberán facilitar todos los datos y antecedentes que reclame la Junta de gobierno y Patronato.
10. Los ayuntamientos podrán presentar alegaciones documentadas en un plazo de 60 días al Ministerio de Gobernación cuando las dotaciones para este fin estén afectadas

significar un avanç considerable amb relació al Reglament de 1905 i la Real Orden Circular de 18 d'abril de 1905: millora de les remuneracions a percebre (ja no es produïa la reducció del 50% de les retribucions per l'existència de dos o més titulars en la mateixa localitat), en les prerrogatives de tipus funcional (llicències, permutes i excedències) i en la consideració del càrrec (s'aconsegueix la categoria d'autoritat sanitària)

(veure taula 4). També es va produir un avanç parcial en algunes de les velles reivindicacions dels farmacèutics titulars: no s'aconsegueix la desaparició de les farmàcies municipals però sí l'obertura de farmàcies noves; no s'aconsegueix que els IFM siguin funcionaris pagats per l'Estat però sí la possibilitat que l'ingrés al cos d'IFM fos per oposició.

Amb la proclamació de la II República, el president de la Associació de Titulars (inspectors municipals de sanitat) s'incorpora al Consejo Nacional de Sanidad (el 1931), de la mà del director general de Sanidad (Dr. Pascua) per atendre les reivindicacions del col·lectiu de metges i farmacèutics titulars i facilitar la seva intervenció activa en la confecció de la nova llei orgànica de sanitat<sup>21</sup>. Aquesta llei denominada Ley de Bases de Régimen Sanitario o Ley de Coordinación Sanitaria, d'11 de juliol de 1934, va permetre fer un pas decisiu en exposar, en la base 19a, les mesures que calien per resoldre els problemes dels metges i dels farmacèutics titulars<sup>22</sup>. Finalment, el decret de 14 de juny de 1935, Reglamento económico-administrativo de las Mancomunidades Sanitarias Provinciales, va establir els reglaments dels inspectors farmacèutics i veterinaris municipals, metges i practicants d'assistència pública domiciliària i de les matrones titulars motiu pel qual tots els professionals sanitaris municipals van adquirir la condició de funcionaris de l'Estat<sup>4</sup>.

Amb el Reglamento del Cuerpo de Farmacéutico Titulares, de 1935, els farmacèutics titulars

### Taula 3. Reglamento de los Servicios Farmacéuticos del Ministerio de Gobernación e Inspectores farmacéuticos municipales (farmacèutics titulars), de 20 d'agost de 1930

#### Capítulo I: Organización de los servicios farmacéuticos (artículos 1-5)

**Art. 1.** Los servicios farmacéuticos se organizan en tres grupos: centrales, provinciales y municipales

#### Capítulo II: Obligaciones y servicios de los inspectores farmacéuticos municipales (artículos 6-7)

**Art. 6.** Las obligaciones y servicios inherentes a los inspectores farmacéuticos municipales son las siguientes:

- a) Residir en la población o partido farmacéutico donde presten servicio, no pudiendo trasladar la farmacia sin previo aviso a las autoridades municipales con dos meses de antelación, por lo menos.
- b) Dispensar los medicamentos a las familias pobres de la beneficencia municipal.
- c) Surtir a las Casas de Socorro de los medicamentos que necesiten.
- d) Efectuar los análisis clínicos de diagnóstico que soliciten los médicos de la beneficencia, si pueden practicarse con los medios de que disponga el farmacéutico.
- e) Realizar el análisis químico de los alimentos, de los condimentos y de los utensilios relacionados con la alimentación, en las poblaciones donde no existan laboratorios municipales.
- f) Ejercer la inspección y vigilancia a que se refiere el artículo 11 del Reglamento de 22 de diciembre de 1908.
- g) Facilitar a las autoridades superiores cuantos informes se soliciten en relación con los servicios que les están confiados.
- h) Dirigir la desinfección de los locales y ropas en aquellos municipios que no dispongan de personal especializado para éste fin.

**Art. 7.** En el desempeño de su cargo los inspectores farmacéuticos municipales tendrán el carácter de autoridad sanitaria, a cuyo fin la Dirección General de Sanidad, a través de los colegios farmacéuticos provinciales, proporcionará el correspondiente carnet de identidad.

#### Capítulo III: Suministro de medicamentos a la beneficencia municipal (artículos 8-13)

**Art. 8.** La justipreciación de los medicamentos dispensados para la beneficencia municipal se hará con arreglo a la tarifa de beneficencia aprobada por Real orden del Ministerio de Gobernación de 31 de julio de 1923.

**Art. 9.** El despacho de medicamentos para las familias menesterosas adscritas a la beneficencia municipal podrá también realizarse por los demás farmacéuticos de la localidad o del partido que lo soliciten.

**Art. 12.** A todos los farmacéuticos que atiendan al despacho de medicamentos con destino a la beneficencia municipal, el ayuntamiento les facilitará el padrón de las familias pobres y la tarifa de beneficencia.

#### Capítulo IV: Inspección y toma de muestras para análisis (artículos 14-15)

#### Capítulo V: Análisis químicos (artículos 16-20)

**Art. 16.** Los inspectores farmacéuticos municipales serán los químicos municipales, y dispondrán del material necesario para efectuar el trabajo analítico que les está confiado.

**Art. 18.** Los inspectores farmacéuticos municipales practicarán los análisis necesarios para demostrar la pureza e investigar los fraudes de cada sustancia (...). Merecerá especial atención el análisis de las aguas destinadas a bebida, en las que se investigará sobre todo, la materia orgánica en sus tres formas: amoníaco, nitritos y nitratos.

**Art. 20.** Los inspectores farmacéuticos municipales darán cuenta a los alcaldes de los ayuntamientos donde presten servicio del resultado de sus investigaciones analíticas e inspecciones.



**Taula 3. (continuació)****Capítol VI: Organització de los inspectores farmacéuticos municipales (artículos 21-28)**

- Art. 21.** Pertenecen a la organización de los inspectores farmacéuticos municipales cuantos desempeñen en la actualidad o hayan desempeñado en cualquier tiempo una titular, prescindiendo si ha sido en propiedad, interinamente o como regentes, durante más de seis meses en los dos últimos casos. Tendrán iguales derechos los farmacéuticos que hayan desempeñado o atiendan cargo técnico en laboratorios oficiales y los que presten o hayan prestado el servicio de suministro de medicamentos a la beneficencia municipal.
- Art. 22.** Para acreditar los requisitos antes descritos, bastará el título expedido por la disuelta Junta de gobierno y Patronato de farmacéuticos titulares y las certificaciones de los municipios y laboratorios donde hayan realizado o presten sus servicios.
- Art. 23.** Todas las vacantes de inspectores farmacéuticos municipales se proveerán por concurso de antigüedad, concurso de méritos o por oposición directa, según lo que acuerde el respectivo ayuntamiento.

**Capítol VII: Clasificación de los partidos farmacéuticos y dotaciones mínimas (artículos 29-46)**

- Art. 29.** Se entenderá por partido farmacéutico el municipio o reunión de municipios concertados (en régimen de agregados, agrupaciones forzosas o mancomunados) que sostengan un inspector farmacéutico municipal.
- Art. 30.** Los partidos farmacéuticos se clasifican en cuatro categorías:
- 1ª Municipios o reuniones de municipios de más de 5.000 habitantes.
  - 2ª Municipios o reuniones de municipios de 3.500 a 5.000 habitantes.
  - 3ª Municipios o reuniones de municipios de 2.500 a 3.500 habitantes.
  - 4ª Municipios o reuniones de municipios hasta 2.500 habitantes.
- Art. 31.** Las dotaciones mínimas a percibir son: De 2.500 pesetas anuales para los partidos de 1ª categoría; De 2.000 pesetas anuales para los partidos de 2ª categoría; De 1.500 pesetas anuales para los partidos de 3ª categoría y de 1.000 pesetas anuales para los partidos de 4ª categoría. A estas dotaciones se incrementará el 10% en concepto de residencia.
- Art. 32.** Las poblaciones de más de 5.000 habitantes tendrán un inspector farmacéutico municipal por cada 5.000 habitantes o fracción no inferior a 2.500. Se exceptúan de esta obligación los ayuntamientos mayores de 10.000 habitantes que tengan laboratorios municipales al publicarse esta disposición.
- Art. 33.** Los municipios de más de 10.000 habitantes que no tengan instalado laboratorio municipal nombrarán los inspectores farmacéuticos en la proporción que se indica en el artículo anterior.
- Art. 40.** (...) En lo sucesivo queda derogado el artículo 95 del Reglamento de secretarios de ayuntamiento, interventores y empleados municipales, de 23 de agosto de 1924, en cuanto faculta a los ayuntamientos a crear farmacias municipales.
- Art. 41.** En las farmacias municipales únicamente podrán dispensarse los medicamentos que figuran en la tarifa de beneficencia municipal y los que impongan como obligatorios por Real orden y exclusivamente para las familias inscritas en el padrón de pobres.
- Art. 43.** Los ayuntamientos que tengan establecidas farmacias municipales no quedan excluidos de sostener el número de plazas de inspectores farmacéuticos municipales que les corresponda, considerándose al efecto numérico al farmacéutico encargado de dirigir la farmacia como un inspector farmacéutico municipal.

**Capítol VIII: Licencias, permutas, excedencias y sanciones (artículos 47-51)****Capítol IX: Jubilaciones, pensiones, socorros de inutilización profesional, viudedad y orfandad (artículos 52-55)**

- Art. 52.** Será aplicable a los inspectores farmacéuticos municipales lo dispuesto sobre jubilaciones y pensiones para los secretarios municipales (...)
- Art. 53.** Los farmacéuticos entregarán a los colegios provinciales el 10% de sus asignaciones para crear una previsión que cubra las contingencias de imposibilidad profesional, viudedad y orfandad.

**Taula 4. Classificació dels partits farmacèutics amb les seves dotacions econòmiques**

Normativa	Classificació dels partits farmacèutics	Nombre d'habitants	Dotacions mínimes anuals	Partits amb dos titulars o més
<b>RO 1905</b>	De primera categoria De segona categoria De tercera categoria	> 3.500 De 2.001 a 3.500 De 500 a 2.000	725 pessetes 400 pessetes 250 pessetes	Reducció del 50% de les dotacions
<b>Reglament de 1930</b>	De primera categoria De segona categoria De tercera categoria De quarta categoria	> 5000 De 3.500 a 5.000 De 2.500 a 3.500 Fins a 2.500	2.500 pessetes 2.000 pessetes 1.500 pessetes 1.000 pessetes	No reducció del 50% de les dotacions

(IFM) van arribar al màxim grau de desenvolupament organitzatiu en aconseguir la vella reivindicació d'ingressar per oposició i crear un escalafó propi, de manera que passaven a ser funcionaris municipals però tutelats per l'Estat<sup>23</sup>.

L'esclat de la Guerra Civil i la posterior dictadura del general Franco va frenar i suprimir l'alt grau de desenvolupament aconseguit al llarg del primer terç del segle XX, i també va comportar la depuració del cos de farmacèutics titulars, tal com queda reflectit en l'Ordre de 3 d'agost de 1939, "autorizándose al Jefe del Servicio Nacional de Sanidad para delegar en los Jefes Provinciales de Sanidad la facultad de ordenar la práctica de nuevas diligencias y de proponer acuerdo en las informaciones de depuración de médicos, farmacéuticos, practicantes y matronas titulares". A pesar d'aquests fet, la depuració no fa afectar un nombre significatiu de farmacèutics titulars.

## CONCLUSIONS

L'estudi comparatiu del marc normatiu de referència permet adonar-se del salt qualitatiu que es produeix en l'organització, les funcions i els drets passius i retributius dels farmacèutics titulars. No obstant això, aquest procés de modernització acaba de sobte amb l'esclat de la Guerra Civil.

## AGRAÏMENTS

Al professor Jorge Molero per la revisió d'aquest treball.

## BIBLIOGRAFIA

- Ministerio de Sanidad y Consumo. M. Seoane. La introducción en España del sistema sanitario liberal (1791-1870). Servicio de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1984.
- Ley de Servicio General de Sanidad. Gaceta de Madrid. Número 1068 de 07/12/1855.
- Parrilla Valero F. En busca del origen de los farmacéuticos titulares. Gac Sanit. 2009;23(1):72-5.
- Barona Vilar C. Las políticas de la salud. La sanidad valenciana entre 1855 y 1936. Universidad de Valencia: PUV publicaciones; 2006.
- Maset Campos P, Rodríguez Ocaña E, Sáez Gómez JM. La salud pública en España. A: Martínez Navarro F, et al., editores. Salud Pública. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1998.p.25-47.
- Instrucción General de Sanidad. Gaceta de Madrid. N. 22 de 22/01/1904 i n. 23 de 23/01/1904.
- Rodríguez Ocaña E. La salud pública en España en el contexto europeo, 1890-1925. Rev San Hig Púb 1994;68:11-27.
- Parrilla Valero F. La salud pública a Espanya en la primera meitat del segle XX. Circ Farm. 2011;69(2):83-6.
- Gran Enciclopedia Aragonesa on Line (GEA on Line). Disponible a: <http://www.encyclopedia-aragonesa.com>
- Morgues Zamora J. Aportación de los farmacéuticos a la sanidad rural de Teruel a comienzos del siglo XX. Manuscrito del farmacéutico de Alcalá de la Selva, José Borrachina. Teruel 2006-2007;(91/2):181-204.
- Reglamento del Cuerpo de Farmacéuticos Titulares. Gaceta de Madrid, número 47 de 16/02/1905.
- Real Orden Circular. Gaceta de Madrid, número 117 de 27/04/1905.
- Real Decreto de 23 de octubre de 1916. Gaceta de Madrid, número 300 de 26/10/1916.
- Real Decreto Ley de 9 de febrero de 1925. Gaceta de Madrid, número 48 de 17/02/1925.
- Real Decreto Ley de 20 de octubre de 1925. Gaceta de Madrid, número 80 de 20/03/1925.
- Martínez Navarro JF. La salud pública como referencia histórica. Rev San Hig Púb 1994;68:1-4.
- Díez Lafuente M. La Unión Farmacéutica Nacional (1913-1936). Veinticinco años de vida corporativa. Madrid: Universidad Complutense; 1988.
- Villacorta Baños F. Profesionales y burócratas. Estado y poder corporativo en la España del siglo XX, 1890-1923. Siglo veintiuno de España Editores SA. Madrid. 1989.
- Real Decreto 2044, de 13 de noviembre de 1928. Gaceta de Madrid, número 319 de 14/11/1928.
- Reglamento de los servicios farmacéuticos del Ministerio de Gobernación e Inspectores farmacéuticos municipales (farmacéuticos titulares). Gaceta de Madrid, número 232 de 20/08/1930.
- Bernabeu Mestre J. La utopía reformadora de la segunda República: La labor de Marcelino Pascua al frente de la Dirección General de Sanidad, 1931-1933. Rev Esp. Salud Pública 2000;74:1-13.
- Huertas R. Política Sanitaria: De la Dictadura de Primo de Rivera a la II República. Rev. Esp. Salud Pública 2000;74:35-43.
- García-Trevijano Fos JA. Relación orgánica y relación de servicio en los funcionarios públicos. Revista de administración pública 1954;(13):53-102.



# NORMES DE PUBLICACIÓ

## PRESENTACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment. Cal fer constar si el treball ha estat exposat parcialment o totalment en un congrés, un simposi o una reunió científica. El consell de redacció decidirà la inserció o no. Cal que consti el nom i la data de celebració de l'acte.
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Vies de presentació:  
correu electrònic a [mgomez@cofb.net](mailto:mgomez@cofb.net)  
en suport paper al Departament de Formació i Desenvolupament Professional, juntament amb una versió en suport informàtic.
- El text ha d'estar mecanografiat en fulls DIN-A4, a doble espai, per una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer constar les dades següents.

## Pàgina primera:

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cada un dels autors amb els crèdits acadèmics o professionals que vulguin que surtin publicats. Dades de contacte com telèfon, fax, e-mail per localitzar-lo, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui passar les galerades per fer-ne la revisió.

## Pàgina de text:

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

## Bibliografia:

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

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](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 Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a:

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

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

## FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



SOCIETAT CATALANA  
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

### Jacob Baur (Louisville, 1857 – ?, 1912)

**El personatge.** Jacob era fill de J. J. Baur, farmacèutic d'origen suís emigrat als Estats Units. El pare Baur es va casar en primeres núpcies amb Mary amb la qual va tenir set fills. Poc després de quedar vidu, va contraure matrimoni amb Katherine que va aportar una filla a la nova família. El 1867 es traslladaren a Terre Haute on Baur va instal·lar un *drugstore*. El 1908, Jacob, el personatge, es va casar amb Bertha amb la qual poc abans de morir de forma prematura, va tenir una filla que dugué el nom de Rosemary

**El farmacèutic.** La farmàcia Baur, ubicada a l'avinguda Wabash de Terre Haute, va gaudir d'un gran prestigi. Atrets per l'activitat del pare, els germans Charles i Jacob van fer els estudis de farmàcia al Philadelphia College of Pharmacy i es van graduar el 1880 i 1881, respectivament. Charles destacava per la seva habilitat per a les relacions públiques, mentre que Jacob estava especialment motivat per la química i la preparació de fórmules (algunes tan emblemàtiques com la *Baur's Lettuce Lotion* o la *Baur's Iron, Wine and Peruvian Bark Tonic*). L'any 1887, en fer-se càrrec Charles de l'ajuntament de Terre Haute, Jacob va quedar sol al capdavant del *drugstore*.

**La innovació.** Baur es va interessar per l'estudi de l'aigua carbònica i a ell se li reconeix la invenció de les conegudes *soda fountains*. Per aconseguir el carbònic necessari, col·locava una ampolla amb carbonat damunt del marbre, hi afegia àcid sulfúric i feia circular el gas produït, a pressió, a través de l'aigua. El 1888 va traslladar-se a Chicago per obrir una companyia, The Liquid Carbonic Acid Manufacturing Company, dedicada al subministrament de *soda fountains (Liquid iceless)*, que utilitzaven l'amoniac com a refrigerant, aparells auxiliars (*Liquid Diamond*), aparell destinat a la preparació d'aigua carbònica) i gas carbònic per a la preparació d'aigües minerals, begudes refrescants, vins i xampanyes. L'èxit de l'empresa fou molt gran, tant que ben aviat es convertí en la més important del món. El 1896, la companyia va obrir una fàbrica nova a Milwaukee i començà l'addició d'extrac-

tes i agents aromàtics a l'aigua carbònica. D'aquesta manera començava el món de les begudes carbòniques refrescants.

#### Per saber-ne més

– [http://www.drugstore-museum.com/sections/level\\_info2.php?level\\_id=47&level=2](http://www.drugstore-museum.com/sections/level_info2.php?level_id=47&level=2)



Nueva farmacia en Quito instala la primera fuente de soda.  
El Farmacéutico (1947),34-35

J. Boatella,  
Universitat de Barcelona

### José M.ª Plá Delfina (1928, Barcelona – 2001, València)

**El personatge.** José M.ª Plá Delfina va viure gran part de la seva vida a Barcelona. Es va casar amb Adelais Martín Villodre, farmacèutica i titular d'una oficina de farmàcia al carrer Xuclà. En els baixos d'aquesta farmàcia i durant una època difícil per a la investigació, el professor Plá hi va instal·lar el seu establiment particular. El matrimoni no va tenir fills, però sí molts "nebots", alumnes a qui tractava com a fills acadèmics.

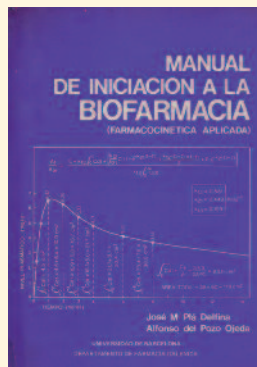
**El farmacèutic.** Estudià batxillerat en el Col·legi La Salle Bonanova, des del curs 1939 fins al 1946. Va fer l'examen d'Estat a Barcelona, el 1946. Cursà la carrera de Farmàcia a la Facultat de Farmàcia de Barcelona i va obtenir els títols de llicenciat, el 1953, i el de doctor el 1966, amb la qualificació d'excel·lent "*cum laude*" i premi extraordinari. Graduat en biofarmàcia aplicada per la Universitat de Cincinnati (EUA) va dedicar la seva vida professional a la docència i a la recerca. Ocupà diferents categories de professorat: professor ajudant de classes pràctiques (1966-69), professor adjunt interí de "tècnica professional", professor agregat interí de biofarmàcia i farmacocinètica (1972-75), professor agregat per oposició de biofarmàcia i farmacocinètica, el 1975 i, finalment, catedràtic numerari de farmàcia galènica de la Universitat de València, el 1981.

**La innovació.** Plá Delfina va experimentar en el camp de la tecnologia farmacèutica, experiència que quedà reflectida en més de 100 publicacions en revistes nacionals i internacionals. Centrat en el camp de la biofarmàcia i la farmacocinètica, cal destacar la seva aportació al més gran coneixement del procés d'absorció dels fàrmacs elaborant, en col·laboració amb el doctor Joaquim Moreno Dalmau, la teoria de l'absorció "doble hiperbòlica". Aquesta teoria permet conèixer en profunditat el mecanisme d'absorció dels fàrmacs i, en conseqüència, obtenir-ne el rendiment màxim. Aquesta innovació va suposar un gran avenç en la interpretació del procés d'absorció dels fàrmacs i va donar peu a l'elaboració de diverses tesis doctorals. En un altre ordre de

coses, també aportà nous coneixements en història de la Farmàcia que ompliren algunes llacunes existents en aquest tema. En definitiva, és possible admetre amb propietat que quan es tracta de biofarmàcia i farmacocinètica, no es pot entendre sense referència expressa al professor José M.ª Plá Delfina.

#### Per saber-ne més

– Biofarmacia y Farmacocinética, Vol. I y II Editorial Síntesis, Madrid



Primer llibre de Biofarmàcia publicat al nostre país (1974).  
Ed. Romargraf, S.A. Barcelona

J. Domènech,  
Universitat de Barcelona

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



## EL COR DE CAMBRA IMPROMPTU CELEBRA EL 150è ANIVERSARI DE FRANCESC ALIÓ

M. RAMONEDA

Pintora i llicenciada en arts plàstiques

■ Francesc Alió, Barcelona, 1862-1908, músic, compositor i artista polifacètic és una de les figures més representatives de la Renaixença catalana. Injustament oblidat, ara el Cor de Cambra Impromptu reivindica la seva figura i organitza la celebració del seu 150è aniversari.

M<sup>a</sup> José Sales, presidenta del Cor de Cambra Impromptu, ens parla d'Alió i el defineix com un mestre excepcional que entre molts altres treballs va musicar i editar l'himne d'*Els Segadors*.

Dóna gust sentir parlar a M<sup>a</sup> José, veterinària de professió

quan li pregunto qui era Francesc Alió:

*“El primer que hom pensa quan es parla de la Renaixença és en els escriptors, si ens pregunten per Lluís Millet o Amadeu Vives ningú no té cap mena de dubte de qui van ser i què van aportar aquestes persones a la cultura catalana. Si ens parlen d'Àngel Guimerà o de Jacint Verdaguer segurament tampoc, atès que els hem estudiat a classe de literatura... ara, si ens pregunten per Francesc Alió potser alguns de nosaltres ja tindriem més dificultat a respondre; què*

*passa amb la música?, l'identitat nacional també s'ha de construir amb la recuperació de la música popular i tradicional, és fonamental i és el que va fer Alió, músic i compositor per damunt de tot, però també crític musical i pianista que il·lustrava amb un magnífic traç moltes de les partitures i llibrets. Era un intel·lectual de primer ordre.*

*Deixeble de Felip Pedrell, Alió ens ha llegat una obra plena de sensibilitat, bellesa i senzillesa. Va ser un dels pioners a construir la identitat nacional catalana per la via del coneixe-*



Cor de Cambra Impromptu





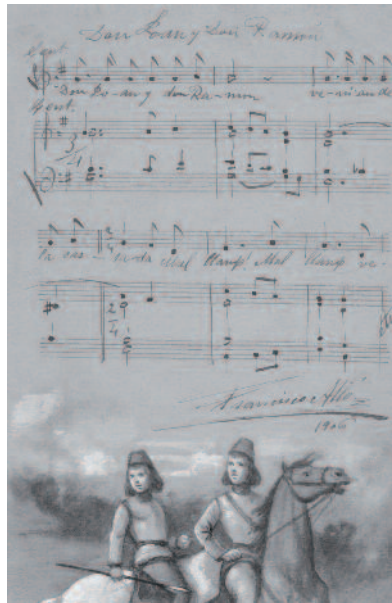
Francesc Alió

ment i la difusió de la nostra música popular. Les seves Cançons per a veu i piano, amb pròleg de Felip Pedrell, van obtenir la medalla de plata del Jurat Musical de l'Exposició Universal de Barcelona, el 1888. L'obra que recull poemes de Jacint Verdaguer, Apel·les Mestres i Francesc Matheu, és un dels primers exemples del que podríem anomenar el lied català, igualment, el volum Cançons que conté 25 cançons populars catalanes, demostra la seva tasca com a difusor del cançoner popular català. És en aquest mateix volum on per primera vegada l'any 1892, s'edità la cançó Els Segadors, l'himne nacional de Catalunya.

El Cor de Cambra Impromptu va néixer fa quaranta anys. És una associació activa, compromesa amb el barri de Gràcia amb el qual tenen un lligam molt estret. Curiosament, el seu local d'assaig està situat al Passatge d'Alió, a la vila

de Gràcia. El cor, dirigit des del 2007 per Murat Khupov, té un ampli repertori de músiques que van des del Renaixement fins als musicals més actuals com *The sound of musicals*. Un passeig pels musicals de Broadway, interpretat l'any 2010 amb molt d'èxit al teatre St. Miquel dels Sants, i ha rebut reconeixements com el segon premi adjudicat en el XXXIVè Certamen de Cant Coral d'Ejea de los Caballeros. El valors que defineixen i diferencien aquest conjunt de cantaires de diverses professions, són la il·lusió per investigar projectes originals com el que es troben immersos darrerament amb el personatge Francesc Alió i el profund amor per la música que els ha unit a través dels anys.

Esperem, doncs, amb il·lusió l'esdeveniment del cinquantè aniversari de l'il·lustre compositor. En la necrològica que li dedicà

Partitura autògraf Francesc Alió,  
©Ateneu barcelonès

Portada "Cançons" il·lustrada per Francesc Alió

l'Orfeó Català l'any 1908, Lluís Millet digué:

*"Quan l'Alió tocava i cantava, jo no sé quina emoció de cosa nova ens corprenia, que hauríem volgut que allò no acabés mai. Hi trobàvem en aquella música una cosa coneguda que ens reventava renovada amb frescor de primavera: aquella cosa vella i nova era la cançó popular que filtrada en el temperament artístic de l'Alió, prenia una elegància seductora, un lirisme de nova mena, que era ben bé la correspondència musical del lirisme poètic de la modalitat d'aquella època de fort catalanisme literari. Així podem dir que si en Clavé és el músic representatiu de la primera època del catalanisme, l'Alió és el músic representatiu que senyala en son camp, amb vehemència i sinceritat, el començament de la segona època de nostre renaixement artístic."*

[www.corimpromptu.cat](http://www.corimpromptu.cat)  
[www.francescalio.cat](http://www.francescalio.cat)



## "AMICS DE MOZART" DE BARCELONA

M. RAMONEDA

Pintora i llicenciada en arts plàstiques



AMICS DE MOZART  
BARCELONA

■ L'Associació Amics de Mozart, de Barcelona, és una entitat fundada l'any 1956 que pertany al conjunt d'associacions mozartianes esteses arreu del món unides per l'amor a la música de W.A. Mozart, 1756-1791, figura universal de la talla de Goethe o Leonardo da Vinci.

Sense ànim de lucre, l'Associació fou constituïda legalment el 1976 i és membre de la Fundació Internacional Mozarteum de Salzburg amb la qual manté un vincle molt estret pel que fa a les famoses Setmanes Mozartianes de Salzburg.

L'Associació Amics de Mozart és reconeguda per organitzar les misses pro-Mozart que any darrera any dedica al compositor, sempre a començaments del mes de desembre, data de la seva mort. Concerts d'alt nivell tan pel que respecte a les obres com pels artistes que les interpreten com els que es van fer



The Minstrels

el 1991, l'Any Mozart, a la basílica de Santa Maria del Mar en el qual l'Orfeó Laudate i la Camerata Instrumental de Catalunya van interpretar el *Requiem* (K626) i al Palau de la Música Catalana amb una versió de *La Clemenza di Tito*, interpretada per artistes catalans de prestigi internacional.

Al llarg dels temps, músics i orquestres han actuat segons la programació de l'Associació que sempre ha posat un interès especial en la música de cambra de



Alicia de Larrocha, *Seminari de totmúsica*,  
"Els grans virtuoses del segle XX"

petit format, especialitat tan oblidada. Artistes com Montserrat Torrent, Xavier Turull, Maria Àngels Miró, grups com l'Orquestra de Cambra de Sant Cugat, dirigida pel mestre Josep Ferrer, l'Agrupació Polifònica de Vilafranca, obres com *Els Concerts de flauta i corda* (K285-298) interpretats per C. Arimany, N. Eidler, M. Serrahima i M. Friedhof, les interpretacions al piano d'Albert Julià, resident a Stuttgart, els lider de Mozart cantats per l'Àngels Sarroca, i tants d'altres que amb el



Les Noces de Figaro, *Projecció comentada*,  
Oratori de Sant Felip Neri de Gràcia

seu art han permès que milers de persones poguessin gaudir de les composicions del mestre.

El 2006 va ser una any especial per a l'Associació Amics de Mozart que celebrà el cinquantè aniversari i amb l'ajuda d'entitats privades va dur a terme un seguit de concerts que tingueren molt d'èxit. També destacar el concurs de cant del 1980 que va permetre "descobrir" la soprano Raquel Pietrotti que obtingué el primer premi.

De fa uns anys, l'Associació Amics de Mozart organitza activitats musicals cada mes a diferents centres de la nostra ciutat: al Conservatori Superior de Música del Liceu, al Casal del Metge, etc., i especialment, al Col·legi de Farmacèutics de Barcelona, amb el qual col·labora sovint pels convenis establerts i d'aquesta manera ofereix als col·legiats un interessantíssim ventall d'intervencions musicals culturals, coordinades per Maria Àngels Estapé i Bosch i Maria Dolors Luis de "totmúsica", que col·labora amb l'Associació Amics de Mozart.

## ORGANIZED BY:

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

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

## TOGETHER WITH:

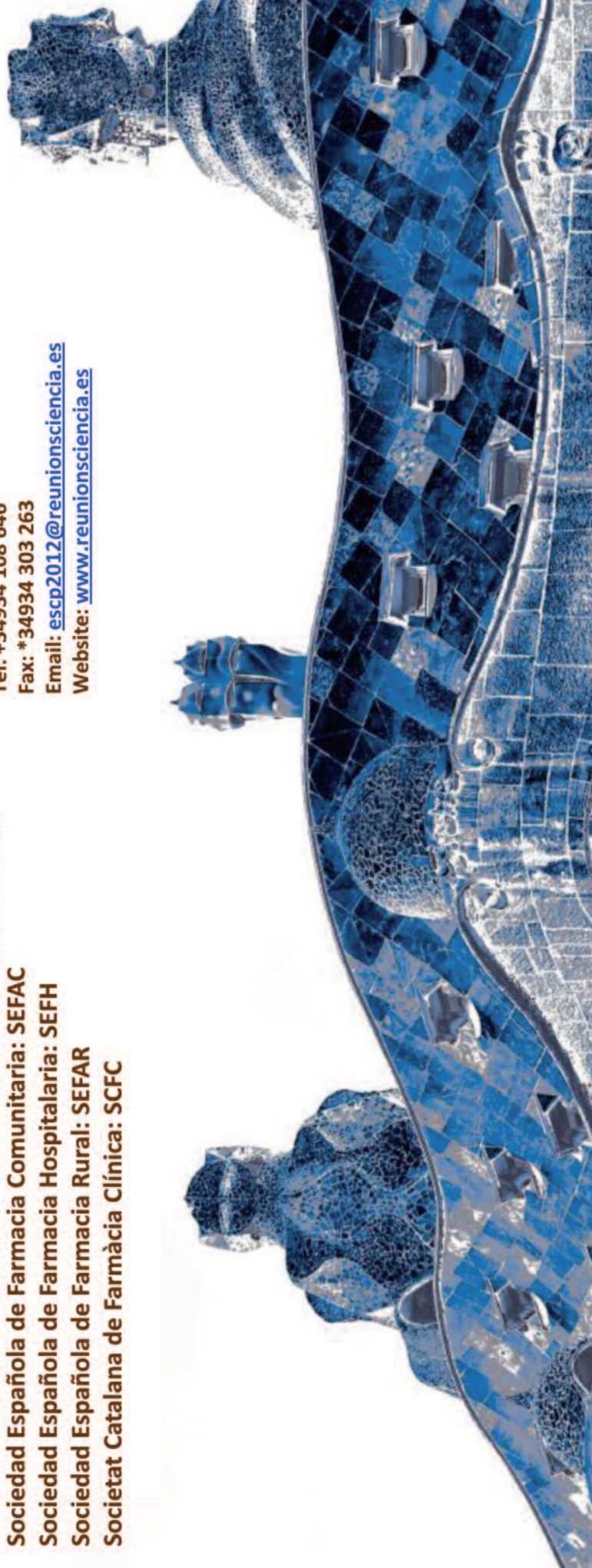
Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona: COFB  
Fundación Pharmaceutical Care: FPC  
Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria: SEFAP  
Sociedad Española de Farmacia Comunitaria: SEFAC  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: SEFH  
Sociedad Española de Farmacia Rural: SEFAR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

## ORGANIZING SECRETARIAT:

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

## IMPORTANT DATES & DEADLINES

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



41<sup>ST</sup> ESCP SYMPOSIUM ON CLINICAL PHARMACY • BARCELONA, SPAIN • 29-31 OCTOBER 2012



PERSONALISED AND SAFE THERAPY



Grup Reunions i Ciència



**BARCELONA 2012**  
V Congreso Nacional de  
Farmacéuticos Comunitarios  
SEFAC. 15-16-17 Noviembre  
World Trade Center



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

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

15-16-17 noviembre  
World Trade Center

Más información en:

**[www.congresosefac2012.org](http://www.congresosefac2012.org)**

Con la colaboración de:



CONSELL DE  
COL·LEGIS FARMACÈUTICS  
DE CATALUNYA ■■■■■