CIRCULAR FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 73 Nº 4 QUART TRIMESTRE 2015

Medicaments:
Clàssics, genèrics, biotecnològics, bio-similars

Diarrea i restrenyiment:
Recomanacions dietètiques

Beques col·legials:
Cinacalcet en malaltia renal i hiperparatiroïdisme

Integració del farmacèutic a l'atenció domiciliària

Avaluació del seguiment farmacoterapèutic.

FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA

ho donem tot
contra la fam d'aquí

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

www.bancdelsaliments.org

SUMARI

Editorial 4
T. Casasín

Beques col·leials
AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT I LA SEGURETAT DEL CINACALCET EN PACIENTS AMB MALALTIA RENAL CRÒNICA I HIPERPARATIROÏDISME SECUNDARI SENSE TRACTAMENT RENAL SUBSTITUTIU, EN LA PRÀCTICA CLÍNICA HABITUAL 5
A. Pérez, M. Alcalde, D. Comas, J. M. Cruzado, A. Segarra, J. B. Montoro

AVALUACIÓ CLÍNICA DE LA INTEGRACIÓ DEL FARMACÈUTIC EN UN EQUIP D'ATENCIÓ DOMICILIÀRIA 13
M. March, M. A. Via, D. Lumbreras, N. Blancas, M. Belen, A. Massana, P. Travé, M. Rubio

AVALUACIÓ DEL SEGUIMENT FARMACOTERAPÈUTIC EN PACIENTS D'UNA UNITAT D'OPTIMITZACIÓ DE LA FARMACOTERÀPIA 19
M. M. Silva-Castro, A. Font Olivet, L. Rius Font, G.C. Díaz-Caneja, C. Bermúdez-Tamayo

Espigolant 27
N. Casamitjana

Farmacoteràpia
MEDICAMENTS MÉS CLÀSSICS,GENÈRICS, BIOTECNOLÒGICS I BIO-SIMILARS 29
P. Modamio, C. Fernández , E. L. Mariño

Alimentació i nutrició
FITXES DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN LA DIARREA I EL RESTRENYIMENT 33
I. Puigdueta, A. Paré

Innovadors 39
J. Boatella, N. Casamitjana

Vademecum Cultural 40
M. Ramoneda

Índex Autors/Matèries 2015 42

Vol. 73, núm. 4, octubre-desembre 2015

Director i Director científic: Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** Francesc Llambí Mateos, Mercè Barau Germes, Marian Carretero Colomer, Josep Manel Llop Talaverón, Xavier Prat Borrell, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Núria Bosch Sagrera, Montserrat Amorós Sedó, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, M. José Alonso Osorio, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **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 **Disseny i maquetació:** Àlex Requena - www.reke.es **Impressió:** Eivissa&Associats.

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.

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

Editorial

Tomàs Casasín i Edo

Un cop més hem de resumir els treballs que han aconseguit les beques col·legials 2014-2015 que han fet que durant un any els farmacèutics i altres professionals que hi ha col·laborat, s'hagin esforçat de valent per assolir els resultats pretesos. Aquesta vegada, els projectes becats s'han centrat en l'àmbit assistencial, un en l'atenció hospitalària i els altres dos en la farmàcia comunitària.

El primer estudi valora una indicació fora de fitxa tècnica del medicament cinacalcet i n'avalua l'efectivitat i la seguretat en pacients amb malaltia renal crònica i hiperparatiroïdisme secundari sense tractament renal substitutiu en la pràctica clínica habitual. Cal felicitar els autors d'aquest estudi multicèntric perquè no és gens fàcil ni freqüent que els serveis de farmàcia avaluïn aquesta aspectes dels tractaments en indicacions no incloses a la fitxa tècnica, pràctica molt habitual als hospitals de referència sobretot.

La segona beca descriu els resultats del seguiment farmacoterapèutic dels pacients atesos i fa l'avaluació de les variables d'impacte i la comparació de costos amb relació a l'alternativa d'altres serveis clínics de la cartera de serveis de la unitat d'optimització de la farmacoteràpia d'una farmàcia comunitària. Si bé els pacients del grup intervenció són més cars que els del grup control, òbviament perquè augmenta el nombre de visites en termes de temps i complexitat, en aquesta població es van guanyar 5,88 anys de vida ajustats per qualitat (AVAQ).

La tercera beca, atorgada com a accèssit, avalua l'impacte de la integració d'un farmacèutic en un equip d'atenció domiciliària, experiència no arrelada en el nostre país. L'experiència mostra que el fet de comptar amb un farmacèutic en l'equip, fa que es detectin molts més problemes relacionats amb la medicació i que es produeixin moltes recomanacions a metges i infermeres sobre els tractaments a aplicar. No obstant això, l'estat de malaltia crònica avançada de la majoria de pacients en règim d'atenció domiciliària i la curta expectativa de vida fa molt difícil valorar l'eficiència de les intervencions farmacèutiques.

Us convidem a la lectura atenta d'aquests tres articles premiats com a beques col·legials i que han estat possible gràcies a l'esforç i dedicació de tots els investigadors que hi han participat.

Informar també que la Junta de Govern va aprovar que la pròxima convocatòria de beques col·legials incorporarà una tercera beca dedicada a un projecte innovador en el món de la farmàcia.

Volem desitjar un bon any 2016 a tothom i estimular tot el col·lectiu farmacèutic a presentar projectes científics per competir en les properes beques col·legials que seran presentades dintre del primer semestre de l'any.

BEQUES COL·LEGIALS

Avaluació de l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet en pacients amb malaltia renal crònica i hiperparatiroïdisme secundari sense tractament renal substitutiu, en la pràctica clínica habitual

A. Pérez, servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.
M. Alcalde, servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.
D. Comas, servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.
J. M. Cruzado, servei de Nefrologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.
A. Segarra, servei de Nefrologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.
J. B. Montoro, servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

L'elevació crònica de l'hormona paratiroïdal (PTH) o hiperparatiroïdisme és una complicació de la malaltia renal crònica (MRC) que es desenvolupa en els estadis primerencs i empitjora a mesura que la funció renal es deteriora[1,2]. L'hiperparatiroïdisme secundari (HPTS) a MRC s'inicia amb una reducció en l'excreció de fosfat que condueix a l'increment del factor de fibroblasts-23[3,4]. Aquest, al seu torn, causa una disminució de la síntesi d'1,25-hidroxivitamina D i una hipocalcèmia transitòria que activen la síntesi i l'alliberació de la PTH[3,4]. La sobreproducció persistent de PTH[4] genera un desordre sistèmic anomenat malaltia mineral òssia[2] caracteritzat per un remodelat ossi elevat i calcificació vascular, el que provoca un increment del risc de fractures i mortalitat cardiovascular[1,2].

L'objectiu del tractament de l'HPTS és reduir els valors de PTH mantenint els nivells de fosfat i calci dintre de la normalitat[1,2]. Actualment, les opcions disponibles són la reducció del fosfat de la dieta, l'ús de la vitamina D i anàlegs, els quelants de fosfats, el cinacalcet i, en casos greus, la paratiroidectomia[1-3]. El cinacalcet és un calcimimètic tipus II que actua com a modulador al·lostèric del receptor sensible al calci (CaSR) situat a la superfície de les cèl·lules principals de la glàndula paratiroide. El cinacalcet aconsegueix reduir la síntesi i l'alliberació de PTH en incrementar la sensibilitat del CaSR al calci extracel·lular[5].

Actualment, el cinacalcet està indicat en el tractament de l'HPTS en pacients amb hemodiàlisi[6] però l'ús en pacients no dialitzats és controvertit. En un estudi fase III[7], el cinacalcet va mostrar eficàcia en els pacients no dialitzats, disminuint el valor de la PTH un -43,1% versus placebo. Tanmateix, el cinacalcet va produir hipocalcèmia en un 62% dels pacients, encara que majoritàriament asimptomàtica. També va produir un 14% d'increment en els valors sèrics de fosfat[7].

En la pràctica clínica, però, hi ha poca informació del comportament del cinacalcet en els pacients no dialitzats. Es per això que l'objectiu d'aquest estudi era avaluar l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet en la pràctica clínica en pacients amb MRC, HPTS i sense teràpia renal substitutiva (TRS) ni trasplantament renal (TR).

MATERIAL I MÈTODES

Vam dissenyar un estudi analític, observacional, retrospectiu i multicèntric en el qual vam incloure tots els pacients amb MRC —estadis 3, 4 i 5— i HPTS sense TRS ni TR amb registres de dispensació de cinacalcet en indicació no aprovada durant els anys 2010 i 2011.

Vam incloure els pacients adults amb un seguiment d'un mínim de 12 mesos des de l'inici del tractament amb cinacalcet fins a TRS o TR i història clínica disponible. Van quedar exclosos els pacients inclosos en assaig clínic actiu amb cinacalcet o els pacients no estables en els centres. L'estudi es va realitzar a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i a l'Hospital Universitari de Bellvitge, d'acord amb els comitès ètics respectius.

Els pacients inclosos van ser seguits trimestralment, amb dades biodemogràfiques (sexe, data de naixement,

edat en començar el tractament, estadi d'MRC i comorbiditats), dades terapèutiques (pauta posològica de cinacalcet, vitamina D i anàlegs, quelants del fòsfor i suplements del calci) i dades analítiques (valors de calci i fosfat sèrics, PTH, albúmina, creatinina (Cr) sèrica, 25-hidroxivitamina D, fosfatasa alcalina (FA), gamma glutaril transferasa (GGT), creatinina de 24h en orina i proteïnúria en mg/dl).

A més, també vam registrar els motius de suspensió del cinacalcet i de mort al llarg del seguiment.

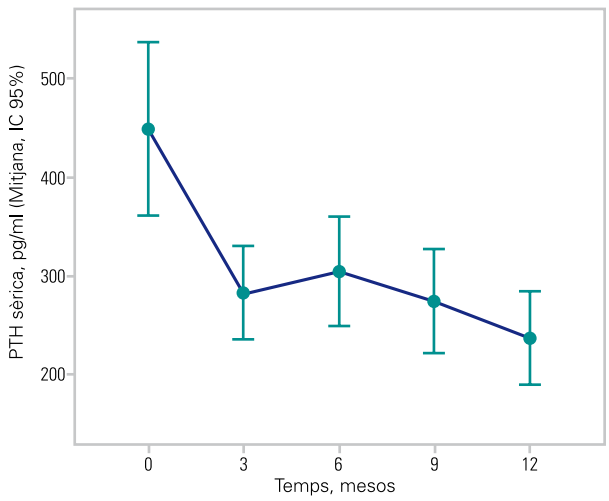
Els pacients van ser estratificats segons la classificació de la taxa de filtració glomerular (TFG) basal estimada inicial (30-59 ml/min/1,73m^2, estadi 3; 15-29 ml/min/1,73m^2, estadi 4, <15 ml/min/1,73m^2) que proposa la guia *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)[1] També es van estratificar els pacients segons el valor inicial de PTH.

La TFG es va calcular segons la tècnica estàndard utilitzada en cada un dels centres participants (Cockcroft-Gault o la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD))[8,9]. De la mateixa manera, la determinació de la PTH es va obtenir a partir del mètode analític disponible en cada centre participant (Liaison XL i Immulite 2000 XPi).

OBJECTIUS

L'efectivitat es va mesurar com el nombre de pacients que aconseguien una reducció del valor de la PTH un ≥ 30% al cap de 12 mesos de l'inici del tractament amb cinacalcet. També vam avaluar: nombre de pacients que aconseguien els valors recomanats de PTH de ≤ 70 pg/ml [7,7 pmol/L] en l'estadi 3 de MRC, ≤ 110 pg/ml [12,1 pmol/L] en l'estadi 4 de MRC i ≤ 300 pg/ml [33 pmol/L] en l'estadi 5 de MRC, la variació mitjana del valor de PTH als 12 mesos de tractament respecte al valor basal, la influència del valor basal de PTH sobre la capacitat de cinacalcet de produir una reducció del valor de la PTH ≥ 30% als 12 mesos de tractament, la influència de l'ús concomitant de la vitamina D i anàlegs sobre la capacitat del cinacalcet de produir una reducció del valor de la PTH ≥ 30% als 12 mesos d'iniciar el tractament i la dosi mitjana setmanal de cinacalcet.

Figura 1. Evolució dels nivells de PTH en els 12 mesos de tractament amb cinacalcet



La seguretat es va mesurar com: l'evolució dels nivells de calci i fosfat, el nombre d'episodis d'hipocalcèmia definits com la presència de dos valors consecutius de calci inferiors a 8,4 mg/dl, el nombre d'episodis d'hiperfosfatèmia definits com a valors de fosfat superiors a 4,5 mg/dl, i el nombre de pacients que suspenien el tractament i les causes que ho motivaven.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

Inicialment, vam fer una anàlisi estadística descriptiva (mitjana, desviació estàndard, mediana, 25-75 rang interquartil (IQR) —per dades contínues—, i taules de freqüència —per dades concretes—) de les principals variables.

L'anàlisi d'efectivitat, tant de la variable principal —la proporció de pacients amb PTH ≥ 30%, als 12 mesos—, com de les secundàries: calci (abans del tractament, als 3 i 12 mesos), fosfat i PTH sèrics, es va fer d'acord amb una prova de normalitat (variables contínues). Les variables contínues que seguien una distribució normal van ser comparades mitjançant la prova t-Student-Fisher o mitjançant una anàlisi de la variància del tipus two-way ANOVA per a mesures repetides, amb el temps com a factor aleatori i el tractament com a factor fix. Si la distribució no era normal, les comparàvem mitjançant la prova de Friedman o mitjançant la prova de Kruskal-Wallis. Les variables categòriques les vam comparar mitjançant la prova exacta de Fisher.

L'anàlisi principal va ser per intenció de tractar.

Vam avaluar tots els pacients inclosos en l'estudi en l'anàlisi de seguretat, ja que tots havien rebut com a mínim una dosi de cinacalcet. Els episodis adversos es van tabular segons la incidència i gravetat que presentaven. L'anàlisi va incloure els esdeveniments adversos que es

creu que estan raonablement causats pels tractaments de l'estudi.

També vam tabular els resultats dels paràmetres analítics (calci i fosfat sèrics) i vam confeccionar una llista comparativa dels valors fora de rang de la normalitat de referència.

L'anàlisi estadística la vam fer amb el programa informàtic SPSS V.15.0 (SPSS Inc, USA).

Figura 2 . Evolució del calci sèric en els 12 mesos de tractament amb cinacalcet

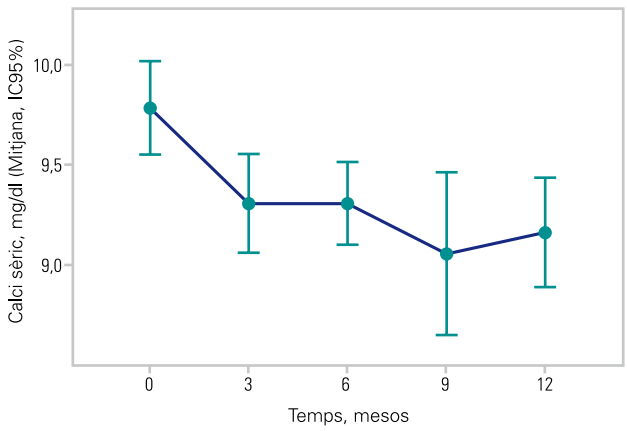
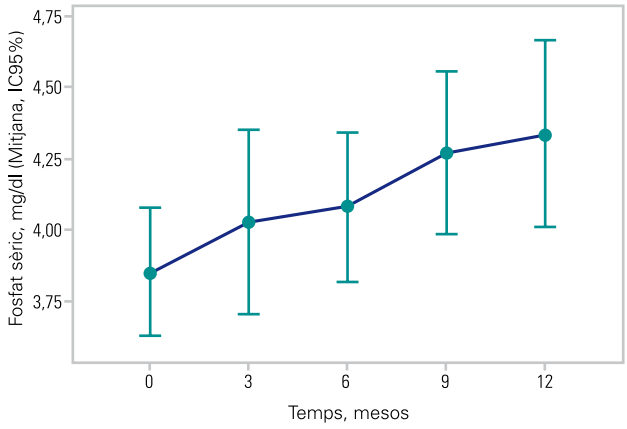


Figura 3: Evolució del fosfat sèric durant els 12 mesos de tractament amb cinacalcet



RESULTATS

Vam avaluar 305 pacients que havien recollit cinacalcet a les unitats de dispensació ambulatòria dels centres respectius durant els anys 2010 i 2011. Els criteris d'exclusió van ser: trasplantament renal (176), hiperparatiroïdisme primari (28), en TRS o TRS abans d'un any de l'inici del cinacalcet (38), no història clínica disponible o seguiment insuficient a finals de 2011 (16), assaig clínic amb cinacalcet (6). Finalment, vam incloure 41 pacients amb les característiques basals que mostra la taula 1. Els valors d'FG, creatinina, albúmina i producte calci-fosfat no van variar significativament al llarg de l'estudi.

Al final del tractament, la dosi mitjana de cinacalcet utilitzada va ser de 174 ± 132 mg/setmana (25 mg /dia). La decisió d'iniciar, modificar o suspendre les dosis tant del cinacalcet com dels tractaments concomitants, es va realizar segons criteri mèdic, en funció dels valors bioquímics obtinguts a les analítiques i sense seguir cap algoritme de tractament especificat prèviament. A l'inici, un 54% i un 15% dels pacients estaven en tractament amb vitamina D i anàlegs i quelants de fosfat, incrementant-se aquest valor fins al 76% i el 32% al final de l'estudi. Només un 2% va utilitzar suplements de calci. Al final, la vitamina D i anàlegs més utilitzats van ser el calcitriol (40%), el paracalcitol (29%) i el calcifediol (7%). Igualment, els quelants de fosfat més utilitzats van ser les sals de calci (29%), el lantà carbonat (7%) i el sevelamer (4%).

Com mostren les taules 2 i 3, el cinacalcet va reduir significativament el valor de la PTH, fins i tot en els tres primers mesos de tractament. En la figura 1 es pot veure l'evolució dels valors de PTH al llarg dels 12 mesos. El tractament amb cinacalcet també va permetre aconseguir els objectius de PTH de la guia KDOQI[1] en un 30% dels pacients (p=0,001; IC95% 12,60-47,40). Els pacients amb PTH basal >300 pg/ml van obtenir millors resultats d'efectivitat.

No es van observar canvis significatius en la proporció de pacients que van aconseguir una reducció del valor de la PTH ≥ 30% després de comparar els pacients tractats amb vitamina D i anàlegs durant més o menys de 6 mesos (p=0,23).

El cinacalcet va reduir els valors de calci i va incrementar els de fosfat tal com es pot veure en les figures 2 i 3. A l'inici, el valor de calci sèric mitjà era de 9,76 ± 0,71 mg/dl, reduint-se un 5% i un 6% al cap de 3 i 12 mesos respectivament. El fòsfor sèric mitjà va ser de 3,83 ± 0,70 mg/dl, valor que es va incrementar un 5% i un 13% després de 3 i 12 mesos.

Es van observar casos d'hipocalcèmia i

d'hiperfosfatèmia durant el tractament amb cinacalcet. Al principi, cap pacient presentava hipocalcèmia mentre que al final de l'estudi es va detectar en un 20% dels pacients. La hipocalcèmia va ser detectada amb més freqüència en els pacients amb MRC estadi 5 (33%), seguits dels pacients en estadi 3 (21%) i estadi 4 (14%). A l'inici, un 15% dels pacients presentaven hiperfosfatèmia. Després de 12 mesos de tractament, aquest valor va incrementar fins arribar al 39% dels pacients. La hiperfosfatèmia va ser més freqüent en els pacients amb MRC estadi 4 (inicial: 5%; final 43%) i estadi 3 (inicial 7%; final 21%) mentre que en els pacients amb estadi 5 es va mantenir constant (67%).

Taula 1. Característiques basals dels pacients inclosos

Sexe, n (%)	
Home	20 (49%)
Dona	21 (51%)
Edat a l'inici del tractament mitjana (DE), anys	**66.02 ± 15.14**
Estadi renal, n (%)	
Estadi 3	14 (34%)
Estadi 4	21 (51%)
Estadi 5	6 (15%)
Dosi mitjana de cinacalcet mitjana (DE), mg/setmana	**174,15 ± 82,49**
Tractament concomitant, n (%)	
Vitamina D i anàlegs	22 (54%)
Calcitriol	15 (37%)
Paricalcitol	6 (15%)
Calcifediol	1 (2%)
Quelants de fosfat	6 (15%)
Sals de calci	4 (10%)
Sevelamer	1 (2%)
Lantà carbonat	1 (2%)
Suplements de calci	1 (2%)
Comorbiditats, n (%)	
Hipertensió	38 (93%)
Dislipèmia	29 (71%)
Altres malalties cardiovasculars	28 (68%)
Malaltia renal i urològica	22 (54%)
Diabetis	13 (32%)
Hiperuricèmia	13 (32%)
Obesitat	11 (27%)
Fumador actiu	8 (20%)
Neoplàstia activa	4 (10%)
Malaltia endocrina	3 (7%)
Osteoporosi	2 (5%)
Paràmetres bioquímics, mitjana (DE)	
PTH, pg/ml	445,32 ± 236,03
Creatinina sèrica, mg/dl	2,93 ± 1,12
Taxa de filtració glomerular,	
ml/min/1,73 m^2	24,26 ± 10,90
Albúmina, g/dl	4,19 ± 0,26
Calci sèric, mg/dl	9,76 ± 0,71
Fòsfor sèric, mg/dl	3,83 ± 0,70
Producte calci-fosfat, mg^2/dl^2	37,32 ± 6,72
	DE: desviació estàndard

Un 27% dels pacients va discontinuar el tractament amb cinacalcet abans de l'any si bé un 7% el va reiniciar. Les raons d'aquesta discontinuitat van ser: hipocalcèmia 10%, alteracions gastrointestinals i altres intoleràncies: 7%; incompliment: 2%; interaccions: 2%; excés d'efectivitat: 2% i altres causes desconegudes: 2%. A més, un 10% dels pacients van experimentar efectes adversos durant el tractament que no van provocar aturada del cinacalcet: dues alteracions gastrointestinals, un espasme muscular, una parestèsia i una al·lopècia.

DISCUSSIÓ

L'HPTS és una complicació de l'MRC que comença en les etapes primerenques de l'MRC i evoluciona a mesura que hi ha un empitjorament de la funció renal[1-4]. Es caracteritza per la presència crònica de nivells elevats de PTH que porta a un increment de les fractures òssies i de les complicacions cardiovasculars[1-3]. L'objectiu del tractament de l'HPTS és disminuir els nivells de PTH i mantenir els valors de calci i fosfat dintre de la normalitat[1,2], i per això el cinacalcet és una de les opcions terapèutiques[2,3-6]. El cinacalcet és un calcimimètic que incrementa la sensibilitat del CaSR al calci extracel·lular, inhibeix la secreció i l'alliberació de PTH[5]. Actualment, està aprovat només l'ús en pacients en hemodiàlisi[6]. Tot i haver demostrat l'eficàcia en pacients sense diàlisi, hi ha poca informació de com es comporta en la pràctica clínica.

En aquest estudi, després de 12 mesos de tractament, es va aconseguir que un 67% dels pacients disminuïssin el valor de la PTH en un 30% o superior, amb una disminució mitjana d'un 39% del valor de la PTH. Aquests resultats coincideixen amb els obtinguts en els estudis clínics[7,10], encara que són inferiors als dels estudis observacionals, que presenten valors de disminució mitjana de la PTH del 47% al 68%[11-14]. Aquestes diferències podrien ser explicades pel tipus de pacient estudiat,

per la PTH basal, pel temps de seguiment, per la dosi de cinacalcet, pel tractament concomitant amb VDA o quelants de fosfat i per les comorbiditats dels pacients. Així, *Chonchol et al.*[7] avalua pacients amb MRC menys avançada, valor de PTH basal inferior, menys temps de seguiment mentre que la dosi de cinacalcet era més gran[7]. En canvi, els estudis observacionals van evaluar pacients amb MRC més evolucionada, temps de seguiment similars i dosis de cinacalcet lleugerament més elevades[11-14].

De manera similar a l'estudi de *Chonchol et al.*[7], el nostre estudi va mostrar una efectivitat similar en els estadis de MRC 3 i 4, aconseguint que el 64% dels pacients reduïssin els valors de PTH en un 30% o més, amb una disminució del valor mitjà de la PTH del 36,5%. Els pacients en estadi 5 van obtenir resultats superiors però aquesta tendència no va resultar estadísticament significativa. També es va produir una resposta ràpida, ja que més de la meitat dels pacients van aconseguir una disminució dels valors de PTH del 30% o superior en els primers tres mesos amb un valor mitjà de reducció de PTH d'un 28%. Aquests valors concorden amb la proposta del National Institute of Clinical Excellence (NICE), que aconsella continuar el tractament amb cinacalcet només si es produeix una reducció dels valors de PTH del 30% en els primers quatre mesos[13]. A més, alguns autors han considerat que una disminució important de la PTH en els primers tres mesos amb dosis relativament baixes de cinacalcet és un marcador pronòstic de bona resposta al fàrmac[15].

També vam veure millors resultats entre els pacients que tenien una PTH basal més elevada. Així, entre els pacients amb PTH basal > 300 pg/ml, un 71% van aconseguir reduccions de la PTH un 30% o superior amb reduccions mitjanes del valor de la PTH d'un 43% als 12 mesos de tractament. En altres estudis observacionals en pacients no dialitzats, s'observa una reducció més gran del valor de la PTH quan parteixen d'una PTH basal més elevada, encara que no és possible establir cap relació lineal[11-14]. Resultats no concloents es poden obtenir dels estudis en hemodiàlisi[16-25]. De tota manera, els resultats obtinguts en el nostre estudi podrien suggerir que el cinacalcet tindria més efectivitat en els pacients amb valors inicials elevats de PTH, independentment de l'estadi de MRC en què estiguessin.

En aquest estudi, el tractament amb cinacalcet va permetre que un 29% dels pacients assolís les recomanacions de nivells de PTH proposades per la guia KDOQI[1], tots ells amb MRC estadis 4 o 5. *Chonchol et al.*[7], en canvi, va obtenir que un 44% dels pacients complien aquestes recomanacions, i de manera similar entre els estadis de MRC 3 i 4[7]. Un dels factors que afecta de manera significativa a l'hora d'assolir el valo PTH recomanat, és el valor de la PTH basal. En l'estudi de *Chonchol et al.*[7], el valor mitjà de PTH inicial dels pacients en l'estadi 3 va ser d'uns 180 pg/ml mentre que en el nostre estudi era de 320 pg/ml, factor que podria explicar la diferència en els resultats. La guia KDOQI[1], en pacients no dialitzats, és controvertida, especialment en els estadis 3 i 4, ja que les recomanacions es basen en opinió d'experts[27]. Altres estudis observacionals en pacients no dialitzats també han descrit un percentatge moderat en l'assoliment d'aquestes recomanacions[27].

Taula 2. Variables d'efectivitat als tres i dotze mesos de tractament amb cinacalcet

	Proporció de pacients amb reducció de PTH ≥30%	Reducció mitjana de PTH
Resultats globals de l'estudi		
3 mesos	54% p<0,001 (IC95% 37-71)	-28% p<0,001 (IC95% -40- -16)
12 mesos	67% p<0,001 (IC95% 50-83)	-39% p<0,001 (IC95% -49- -29)
Resultats segons PTH basal		
3 mesos	PTH > 300: 72%	PTH > 300: -43
	PTH < 300: 17%	PTH < 300: +3
12 mesos	PTH > 300: 71%	PTH > 300: -43
	PTH < 300: 58%	PTH < 300: -32

IC: Interval de confiança

Els nostres resultats també són comparables als obtinguts en pacients amb hemodiàlisi[16-25]. En hemodiàlisi, tot i presentar valors de PTH més elevats i utilitzar dosis de cinacalcet més grans (42-70 mg/dia), el tractament amb cinacalcet va permetre que un 63-73% dels pacients aconseguissin una reducció del valor de PTH del 30% o superior amb una reducció mitjana del valor de la PTH del 30% al 50%. Tanmateix, el nivell d'assoliment de la guia KDOQI[1] va ser més alt que en el nostre estudi[16-25].

Taula 3. Variables d'efectivitat als 12 mesos de tractament amb cinacalcet per estadis de MRC

Variable	Estadi 3	Estadi 4	Estadi 5	Significació
Proporció de pacients amb reducció de PTH ≥ 30%	64%	65%	80%	p=0,810
Reducció mitjana de PTH*	-35%	-37%	-58%	p=0,293
Proporció de pacients que compleixen les recomanacions de PTH de la guia KDOQI**	0%	20%	75%	p=0,002

*Segons estadi de MRC basal
**Segons estadi de MRC als 12 mesos

El perfil de seguretat, però, va ser lleugerament diferent. En hemodiàlisi, el cinacalcet també produeix hipocalcèmia però els valors de fòsfor es mantenen o disminueixen[16-25]. Tant l'absència de funció renal residual com la mateixa tècnica de l'hemodiàlisi podrien jugar un paper important en aquest comportament diferent.

La hipocalcèmia associada al tractament amb cinacalcet ha estat àmpliament descrita tant en pacients en diàlisi com sense diàlisi[7,10–12,16-25]. Sembla que estaria relacionada amb la reducció dels valors de PTH, els quals, al seu torn, disminuirien l'alliberació de calci de l'os en disminuir el recanvi ossi[5]. Tanmateix, la hipocalcèmia és el punt més controvertit en l'ús del cinacalcet en pacients no dialitzats. En l'estudi de *Chonchol et al.*[7] es va produir hipocalcèmia en un 62% dels pacients, malgrat que en la gran majoria va ser asimptomàtica[7]. Com a conseqüència, les autoritats sanitàries van denegar la indicació del cinacalcet en pacients sense diàlisi[6]. En el nostre estudi, es van produir un 20% d'episodis d'hipocalcèmia, però només en la meitat dels casos va ser motiu de suspensió del tractament. Altres estudis de la pràctica clínica van descriure una variabilitat elevada d'episodis d'hipocalcèmia, entre un 8% a un 70% dels pacients[11-14]. Aquestes variacions podrien ser explicades per diferències en la dosi o en el percentatge d'ús de la vitamina D i anàlegs i quelants de fosfat. Per exemple, en aquest estudi, una proporció més gran de vitamina D i anàlegs i una proporció més petita de quelants de fosfat va ser utilitzada en comparació amb l'estudi de *Chonchol et al.*[7]. L'adherència del pacient al tractament concomitant també hi podria influir.

També s'ha descrit un increment dels valors de fosfat amb el tractament amb cinacalcet. En pacients amb estadi de MRC 3 i 4 hi ha una certa funció renal residual que, com a conseqüència de la disminució dels valors de PTH, pot produir un increment en la reabsorció tubular de fosfat i, per tant, un increment en els valors sèrics de fòsfor[11,28]. L'estudi Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) va considerar que valors de PTH> 600 pg/ml, Ca> 10 mg/dl i P> 7 mg/dl s'han associat a un increment del risc de mortalitat per qualsevol causa[29]. Tanmateix, *Palmer et al*[30] només va trobar associació entre la hiperfosfatèmia i l'increment del risc de mortalitat cardiovascular, tant en pacients en diàlisi com sense diàlisi. De fet, el risc de mortalitat per qualsevol causa augmentava un 18% amb cada increment d' 1mg/dl en els nivells de fòsfor (RR 1,29; IC95% 1,12-1,48) en pacients sense diàlisi, amb una relació més consistent quan els nivells de fòsfor eren >5,5mg/dl[30]. En aquest estudi, el tractament amb cinacalcet va incrementar el nombre de pacients amb hiperfosfatèmia en un 24%. Aquest valor va ser més gran que l'observat a l'estudi de *Chonchol et al.*[7] però no es va poder comparar amb altres estudis observacionals ja que aquest estudi era el primer a avaluar la hiperfosfatèmia en la pràctica clínica. Part d'aquest resultat es podria explicar pel baix ús de quelants de fosfat i l'alt percentatge d'ús del calcitriol com a tractament concomitant.

En conseqüència, alguns autors creuen que el cinacalcet no s'hauria d'utilitzar en pacients no dialitzats i prefereixen altres alternatives[31]. Tanmateix, la teràpia estàndard amb vitamina D i anàlegs i quelants de fosfat no està exempta de risc. D'una banda, la vitamina D i anàlegs estimula l'absorció intestinal de calci i fosfat i incrementen el risc d'hipercalcèmia i d'hiperfosfatèmia i, per tant, la calci-

ficació vascular. D'altra banda, les sals de calci que actuen com a quelants de fosfat poden incrementar els nivells de calci i del producte calci-fosfat[3]. Finalment, el paricalcitol ha mostrat una efectivitat similar amb un perfil d'efectes adversos lleugerament millor que el cinacalcet[32] però no hi ha estudis que comparin l'efectivitat d'aquestes dues alternatives en aquesta població.

Un altre aspecte controvertit és la possible influència de la vitamina D i anàlegs en els resultats del cinacalcet. Tant la vitamina D i anàlegs com el cinacalcet regulen la síntesi i alliberació de la PTH, motiu pel qual la combinació de la vitamina D i anàlegs i el cinacalcet podria millorar el control de valors elevats de PTH[21]. Tanmateix, el cinacalcet podria tenir un efecte intrínsec important en la reducció dels valors de PTH. Això es podria deduir dels nostres resultats i d'altres obtinguts en estudis amb pacients en diàlisi o sense diàlisi[7,18-20]. Alguns autors suggereixen que la vitamina D i anàlegs s'introdueixen per reduir la hipocalcèmia produïda pel cinacalcet[21] però d'altres estudis també mostren una reducció en les dosis de la vitamina D i anàlegs després d'introduir el cinacalcet[19,21,25].

En aquest estudi, es va observar un 27% de discontinuació del cinacalcet, sobretot per reaccions adverses d'hipocalcèmia i d'intolerància. Aquests resultats són lleugerament superiors a d'altres estudis amb pacients en diàlisi o sense diàlisi. Tanmateix, el perfil d'efectes adversos va ser similar als descrits previament[7,16-25].

Aquest treball presenta les limitacions pròpies d'un estudi observacional retrospectiu. Com a conseqüència, s'hi pot haver introduït algun biaix de manera no intencionada. Tanmateix, permet determinar l'efectivitat a la pràctica clínica. La validesa externa de l'estudi també pot ser discutida. Ara bé, els nostres resultats quedarien reforçats ja que tendències similars es van obtenir en l'assaig clínic multicèntric de *Chonchol et al.*[7] La mida de la mostra va ser reduïda, però és l'estudi observacional publicat fins ara que inclou un nombre més alt de pacients. També cal tenir en compte que en aquest estudi només es van avaluar paràmetres bioquímics subrogats i no variables clíniques.

CONCLUSIONS

En la pràctica clínica, el cinacalcet va mostrar efectivitat per disminuir nivells de PTH en pacients no dialitzats. Vam observar que produïa una resposta ràpida i similar als resultats obtinguts en diàlisi. A més, els resultats suggereixen que l'efectivitat del cinacalcet estaría condicionada pel valor inicial de PTH i no per l'estadi de MRC en què està el malalt. D'altra banda, el cinacalcet va presentar un perfil de seguretat similar a l'assaig clínic però amb valors d'hipocalcèmia menys freqüents i les alteracions electrolítiques es van poder manejar amb el tractament concomitant. Per tant, el cinacalcet va resultar efectiu i segur en pacients sense diàlisi en la pràctica clínica habitual.

Part de les dades d'aquest treball han estat presentades en format abstract i pòster en el *58è Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, Octubre 2013, Màlaga, Espanya.

BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease Outcome Quality Initiative Group. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kid Dis 2003; 42(4) Suppl 3: S7-S201
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009:76 Suppl 113:S1-S130
3. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M (2011) Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 6:913–921
4. Diniz H, Frazão JM.The role of Fibroblast Growth Factor 23 in chronic kidney disease mineral and bone disorder. Nefrologia 2013;33(6):835-44
5. Verheyen N, Pilz S, Eller K, Kienreich K, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B et al. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism Expert Opin. Pharmacother 2013;14(6):793-806
6. European Medicines Agency. Mimpara® [Cinacalcet hydrochloride] http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf Consultat el 29 de juliol 2015
7. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco A LM, Shivinder J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. Am J Kidney Dis 2009;53:197-207
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modifica-

tion of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1990;130:461-70.

10. Charytan C, Cobrun JW, Chonchol M, Herman J, Kien YH, Liu W et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. Am J Kidney Dis 2005;46(1):56-58
11. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, García-Ledesma P, Hernando A, Martinez I et al. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. Nephrology 2012;17:26-31
12. Miguel JL, Romero S, Madero R, Martinez J, Azorin S, Selgas R. ¿Controla el cinacalcet el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio V no dializados? V Interantional Symposium Advances in Bone and Mineral Disorders in CKD, Oviedo, 2009.
13. Ramos A, Albalate M, Martin C, Manrique MP, Fernandez B, Riani G, Egido J, Ortiz A. Induccion a la remision clinica de hiperparatiroidismo secundario (HPTH 2º) con cinacalcet en enfermedad renal cronica (ERC) estadios 4 y 5 sin hemodialisis. 39 Congreso Sociedad Española de Nefrología, Pamplona, 2009.
14. Forslund T, Loistinen A, Miettinen M. Experience with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease stage III and IV. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 801-808
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy NICE technology appraisal guidance 117 https://www.nice.org.uk/guidance/ta117/resources/guidance-cinacalcet-for-the-treatment-of-secondary-hyperparathyroidism-in-patients-with-endstage-renal-disease-on-maintenance-dialysis-therapy-pdf Consultada el 29 de juliol de 2015
16. Segura P, Borrego FJ, Sánchez MC, García MJ, Biechy MM, Pérez V. Analysis of efficacy and factors that impact the response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet in haemodialysis patients. Nefrologia 2010;30(4):443-51
17. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Michael G et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004;350:1516-25.
18. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: The ACHIEVE study results. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1718–1725.
19. Block GA, Zeig S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 2008;23:2311–2318
20. Ureña-Torres P, Bridges I, Christiano C, Cournoyer SH, Cooper K, Mourad Farouk et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 2013;28: 1241–1254
21. Messa P, Macário F,Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B et al. The OPTIMA Study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/ Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism.. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:36–45
22. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles D, Goodman WG, Block GA Achieving NKF-K/DOQITM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl.. Kidney International 2005;67: 760–771
23. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. J Am Soc Nephrol 2005;16: 800–807
24. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQITM recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice—the ECHO observational study. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2852–2859
25. Bover J, Pérez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL et al. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. Nephron Clin Pract 2011;118:c109–c121
26. Kim J-K, Kwon YJ, Kim SW, Kim Y-H, Park CW, Choi KB et al. Rapid Decrease of Intact Parathyroid Hormone Could Be a Predictor of Better Response to Cinacalcet in Hemodialysis Patients Yonsei Med J 54(2):453-463, 2013
27. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. Nefrologia 2013;33(1):46-60
28. Chonchol M, Wuthrich RP (2008). Potential future uses of calcimimetics in patients with chronic kidney disease. NDT Plus 1 [Suppl 1]: i36–i41
29. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The dialysis outcomes and practice patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2008;52(3):519-30.
30. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease. JAMA 2011;305(11):1119-1127
31. 3Coyne DW. Cinacalcet should not be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. Nat Clin Pract Neph 2008;4(7):364-365
32. Hervás JG, Prados MD, Polo A, Cerezo S. Effectiveness of treatment with oral paricalcitol in patients with pre-dialysis chronic kidney disease Nefrologia 2011;31(6):697-706

BEQUES COL·LEGIALS

Avaluació clínica de la integració del farmacèutic en un equip d'atenció domiciliària

M. March, farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.
M. A. Via, farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.
D. Lumbreras, metgessa, Centre d'Atenció Primària Montnegre, Institut Català de la Salut.
N. Blancas, infermera, Centre d'Atenció Primària Montnegre, Institut Català de la Salut.
M. Belen, infermera, Centre d'Atenció Primària Montnegre, Institut Català de la Salut.
A. Massana, metgessa, Centre d'Atenció Primària Montnegre, Institut Català de la Salut.
P. Travé, farmacèutic, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.
M. Rubio, farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona; Fundació Sant Joan de Déu per la Recerca i la Docència.

Aquest treball ha estat finançat per una beca del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona. L'entitat finançadora no ha tingut cap influència sobre el disseny d'estudi ni en l'obtenció, anàlisi i interpretació de les dades obtingudes.

Agraïments

Agraïm la col·laboració a les farmacèutiques que van participar en la intervenció als subjectes objecte d'estudi. Estem agraïts als/les pacients del Servei d'Atenció Domiciliària del CAP Montnegre per accedir a participar en aquest estudi.

Introducció

Des de la reforma de l'atenció primària a Catalunya, els equips d'atenció primària (EAP) s'encarreguen de l'atenció a domicili (AtDom) de les persones amb problemes de salut crònics que no poden desplaçar-se al centre (CAP). Els EAP gestionats per l'Institut Català de la Salut (ICS), que és el principal proveïdor de serveis d'atenció primària de Catalunya, organitzen l'AtDom d'aquestes persones[1]. La demanda de l'AtDom creixerà de forma constant ja que la població gran cada vegada creix més. Entre l'any 2012 i 2020 es calcula que hi haurà més de 200.000 persones més grans de 65 anys a Catalunya i un perfil de morbiditat pitjor ja que el nombre de persones que tenen malalties cròniques es duplicarà[2].La càrrega dels professionals d'atenció primària responsables de l'AtDom és molt elevada. El treball multidisciplinari amb farmacèutics facilitaria una bona revisió de la medicació dels pacients.

Molts dels pacients adscrits al programa AtDom són pacients crònics, complexos i polimedicats. Aproximadament, un 30% de la despesa sanitària a Catalunya és privada[3], per aquesta raó molts d'aquests pacients tenen doble cobertura i reben medicació no controlada pel CAP, responsable de l'AtDom. Aquesta situació fa que aquests pacients puguin tenir un nombre elevat de problemes relacionats amb els medicaments (PRM) amb possibles resultats negatius de la medicació (RNM) que requereixen que un farmacèutic la supervisi . L'elevada prevalença de pacients en AtDom juntament amb el cost elevat que representa aquesta atenció (desplaçament al domicili, nombre elevat de medicaments, ingressos hospitalaris, etc.) fa pensar que aquesta població té un cost alt per al sistema sanitari. A Escòcia, amb una població similar a la catalana, el cost de l'AtDom entre 2011 i 2012 va ser de 350 milions de £.[4]

Una revisió sistemàtica assenyalava que la introducció d'un farmacèutic com a membre d'un equip d'atenció al pacient milloraria els resultats relacionats amb la medicació i clínics dels pacients[5]. Una altra revisió sistemàtica va mostrar que una intervenció farmacèutica obtenia resultats favorables en clínica, seguretat, reducció d'hospitalitzacions i millora de l'adherència en la gent gran i concloïa que era beneficiós incorporar un farmacèutic en els equips d'atenció a gent gran[6].

A Catalunya, els farmacèutics tenim el Programa de seguiment farmacoterapèutic amb sistemes perso-

nalitzats de dosificació que compta amb el vist-i-plau del Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya i del Departament de Salut. Aquesta eina permet garantir l'ús efectiu i segur dels medicaments i pot ser un bon sistema per prestar serveis de forma integrada a la població[7].No obstant això, desconeixem el possible impacte de la integració d'un farmacèutic a l'equip d'AtDom a Catalunya i el grau de necessitat del Programa de seguiment farmacoterapèutic amb sistemes personalitzats de dosificació per part dels pacients adscrits al servei d'AtDom.

La nostra hipòtesi és que la introducció d'un farmacèutic com a col·laborador en l'equip d'AtDom trauria a la llum un gran nombre de PRM i RNM no detectats a dia d'avui, fet que podria tenir un gran interès professional alhora que un impacte social molt elevat. Aquesta relació seria l'inici d'un abordatge multidisciplinari per vetllar de manera integral pel pacient crònic domiciliat i garantiria l'ús efectiu i segur dels medicaments. L'objectiu d'aquest estudi és elaborar un sistema d'abordatge multidisciplinari a pacients crònics complexos del programa d'AtDom per avaluar i identificar els problemes relacionats amb els medicaments (PRM) i avaluar el grau d'acceptació de les intervencions farmacèutiques de l'equip d'AtDom. L'objectiu secundari és fer una estimació de la necessitat d'inclusió dels pacients d'AtDom en el programa de seguiment farmacoterapèutic amb sistemes personalitzats de dosificació (dispositiu de dosificació personalitzada).

Mètodes

Disseny

Estudi prospectiu descriptiu de la col·laboració del farmacèutic comunitari en el programa d'atenció domiciliària (AtDom) del CAP Montnegre de l'Institut Català de la Salud.

Emplaçament i població d'estudi

La població d'estudi estava formada per pacients inclosos en el programa d'AtDom de dues àrees bàsiques de salut (ABS Les Corts-Pedralbes i ABS Montnegre) del CAP Montnegre (ICS) de la ciutat de Barcelona. Aquesta població té una taxa alta de doble cobertura (assistència pública i privada o mútues) que comporta un grau alt de duplicitats i interaccions medicamentoses ja que no hi ha constància a la història clínica del CAP dels medicaments de l'assistència privada. Els pacients eren detectats per una infermera gestora de casos del CAP Montnegre. L'estudi el va aprovar el Comitè Ètic d'Investigació de la Idiap, Jordi Gol i Gurina. Els participants van signar un consentiment informat de participació.

Per fer l'estudi es va tenir en compte una mostra de conveniència. Els criteris d'inclusió eren:

1) Pacients adscrits al programa d'atenció domiciliària (AtDom): pacients amb dificultat d'accés al centre d'atenció primària (per mobilitat baixa; per manca d'acompanyant que facilités l'accés al centre; per presència de barreres arquitectòniques; per nivell de dependència que impedia deambular) i que acceptaven participar en el programa.
2) Pacients crònics complexos que es definien perquè complien com a mínim quatre criteris de fragilitat entre els següents:
   - Malaltia crònica avançada amb descompensacions que requerien visites a urgències i ingressos.
   - Més grans de 75 anys.
   - Polifarmàcia (més de cinc medicaments).
   - Índex d'activitats bàsiques de la vida diària de Barthel inferior o igual a 55.
   - Comorbiditat (més de quatre patologies).
   - Viure sol.
   - Haver patit caigudes i fractures.
   - Deteriorament cognitiu amb un test de Pfeiffer amb cinc o més errors.
3) Pacients que acceptaven participar en l'estudi .

Intervenció

Tres farmacèutiques es van integrar com a col·laboradores a l'equip d'AtDom. Prèviament a la visita al domicili es revisava la història clínica dels pacients a visitar perquè la farmacèutica sabés els problemes de salut. A més, es revisaven els paràmetres biològics principals i els medicaments recollits a la recepta electrònica. A la visita a domicili hi anaven

un membre de l'equip d'AtDom (metgessa o infermera d'AP) i una farmacèutica. Un cop al domicili l'equip revisava tota la medicació del pacient (amb recepta o sense). A continuació, la farmacèutica estudiava el cas per avaluar i identificar els possibles PRM i el risc d'aparició. Per acabar, la farmacèutica feia una proposta d'intervenció relacionada amb els medicaments que la metgessa revisava per acceptar o rebutjar.

Variables de resultat

Durant la revisió de la història clínica i la visita al pacient es recollien les següents variables:

- Dades sociodemogràfiques: edat, sexe, estat civil, convivència, presència de cuidador formal o informal, nivell d'estudis i ús d'asseguradora de salut privada.
- Dades clíniques i analítiques: pes, alçada, tensió arterial, creatinina, hemoglobina glicada, filtrat glomerular, bilirubina, temps de protrombina, albúmina i potassi.
- Medicaments: tipus, dosi, posologia, durada del tractament, complexitat, grau de control.
- Qualitat de vida relacionada amb la salut, mitjançant el qüestionari EuroQol-5D que té en compte cinc dimensions de qualitat de vida (mobilitat, autocura, dolor, ansietat/depressió i activitats de la vida diària).
- Número i tipus de PRM detectats
- Número i tipus d'intervencions proposades i número i tipus d'intervencions acceptades.

Anàlisi

Es va elaborar una estadística descriptiva. Per mitjà de tests de tendència central i freqüentistes es va fer una anàlisi descriptiva de les característiques de la mostra i de la prevalença de PRM detectats, d'intervencions suggerides, del grau d'acceptació de les intervencions suggerides per les farmacèutiques i del grau de recomanació d'inclusió al programa de seguiment farmacoterapèutic amb dispositius de dispensació personalitzada (DDP) per part de farmacèutiques i metgesses.

Resultats

Es van identificar un total de 58 pacients, 50

Taula 1. Característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra

		Mitjana o N	% o ES
Edat		86,3	1,1
Gènere	Dones	25	50
Estat civil	Solter	1	2
	Casat	23	46
	Separat/Divorciat	3	6
	Vidu	23	46
Nivell d'estudis	Sense estudis	1	2
	Estudis primaris	28	56
	Estudis secundaris	15	30
	Estudis universitaris	6	12
Convivència	Viu sol	47	94
Cuidador	No en té	2	4
	Familiar	44	88
	Persona contractada	4	8
Formació del cuidador	Amb formació	5	10
Mútua	Amb mútua	29	58
Malaltia	Infart	6	12,0
	Malaltia coronària	26	52,0
	Insuficiència coronària	21	42,0
	Malaltia vascular perifèrica	9	18,0
	Malaltia cerebrovascular	13	26,0
	Aritmia	3	6,0
	Demència	9	18,0
	MPOC	5	10,0
	Malaltia del teixit connectiu	1	2,0
	Úlcera pèptica	1	2,0
	Diabetis mellitus	11	22,0
	Hemiplegia	3	6,0
	Malaltia renal moderada-greu	18	36,0
	Diabetis amb afectació d'òrgans diana	6	12,0
	Tumor sense metàstasi	6	12,0
	Leucèmia	1	2,0
	Tumor sòlid	4	8,0
	HTA	32	64,0
Qualitat de vida relacionada amb la salut mitjana (EQ-5D)		0,38	0,05
Tensió arterial sistòlica[&]	≤120	18	41,9
	(120-130]	11	25,6
	(130-≤140]	7	16,3
	>140	7	16,3
Tensió arterial diastòlica[*]	<50 mmHg	0	0
	50-90 mmHg	40	88,9
	>90 mmHg	5	11,1
Filtrat glomerular[$]	≥60	25	54,4
	30-59	19	41,3
	15-29	2	4,4

[&]N=42; [*]N=46 pacients; [$]N=45 pacients

Taula 2. Tractaments farmacològics a la mostra i problemes relacionats amb el medicament detectats

		N	%
Grup terapèutic	Antiulcerosos	39	8,3
	Diurètics i/o estalviadors de potassi	38	8,1
	Antitrombòtics	35	7,5
	Ansiolítics i hipnòtics	27	5,8
	Analgèsics	26	5,5
	Anticolesterolèmics	20	4,3
	Antidepressius	18	3,8
	Antagonistes de l'angiotensina	16	3,4
	Dopaminèrgics	15	3,2
	Antipsicòtics	14	3,0
	Adrenèrgics	13	2,8
	Blocadors selectius	13	2,8
	iECA	11	2,3
	Vasodilatadors	11	2,3
	Hipogluceminats orals	10	2,1
	Tractament del glaucoma	10	2,1
	Altres	88	18,8
Total		469	100
Tipus de PRM			
	Interacció farmacològica	107	42,0
	Probabilitat d'efectes adversos	51	20,0
	Dosis, pauta i/o durada no adequada	36	14,1
	Altres problemes de salut que afecten el tractament	18	7,1
	No adherència al tractament	9	3,5
	Problema de salut poc tractat	9	3,5
	Administració errònia del medicament	8	3,1
	Medicament innecessari	7	2,7
	Característiques personals	3	1,2
	Contraindicació	3	1,2
	Errors en la dispensació	2	0,8
	Conservació inadequada	1	0,4
	Duplicitat	1	0,4
Total		255	100

dels quals van acceptar participar i van ser inclosos a l'estudi. Les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels pacients les presenta la taula 1. Es tracta d'una mostra d'edat avançada (86,3 anys) amb representació igual d'homes i dones. La majoria dels pacients eren casats o vidus, amb estudis primaris o secundaris i vivien sols. Gairebé la totalitat de la mostra tenia un cuidador, majoritàriament sense formació. Gairebé el 60% de la mostra tenia una mútua.

Pel que fa a la afectació clínica, la majoria de pacients presentava comorbiditats, amb hipertensió arterial, malaltia coronària, insuficiència cardíaca i malaltia renal com a condicions més freqüents. Pel que fa a la salut, la qualitat de vida era molt baixa (mitjana 0,38) i dos terços de la mostra presentaven valors elevats de tensió arterial.

Taula 3. Intervencions proposades per l'equip de farmacèutiques i intervencions acceptades per l'equip AtDom

Tipus d'intervenció	Proposades		Acceptades	
	N	%	N	% de les proposades
Control de l'evolució d'un paràmetre	63	44,1	55	87,3
Ajust de dosi o retirada de medicament	59	41,3	39	66,1
Canvi en el principi actiu	11	7,7	6	54,6
Educació del pacient	2	1,4	2	100
Instauració d'un tractament nou	7	4,9	5	71,4
Altres	1	0,7	1	100
Total	143	100	108	75,5
Proposta d'incloure el pacient al DDP	36	72%	36	100%

Els pacients prenien una mitjana de 9,4 fàrmacs, amb un màxim de 18 fàrmacs per pacient (taula 2). Els grups terapèutics principals eren els fàrmacs antiulcerosos, els diürètics i els antitrombòtics. La taula 2 mostra els PRM detectats a la mostra. Es van detectar un total de 255 PRM (cinc PRM per pacient de mitjana). Els problemes més freqüent estaven relacionats amb problemes d'interacció farmacològica,

efectes secundaris i inadequació de la dosi, pauta i/o durada del tractament.

Es van proposar un total de 143 intervencions (2.9 intervencions per pacients de mitjana). Les intervencions farmacèutiques més freqüents (taula 3) incloïen el monitoratge actiu de la metgessa i/o infermera, l'ajust de dosi o la retirada d'un medicament i el canvi en un principi actiu. El 76% de les intervencions proposades van ser acceptades per l'equip d'AtDom, amb el canvi d'un principi actiu el tipus com a intervenció menys acceptada amb un 55% dels casos. En el 72% dels pacients, la farmacèutica i els membres de l'equip AtDom van considerar que el pacient es beneficiaria de ser inclòs en el programa de seguiment farmacoterapèutic amb DDP.

A Catalunya, s'han proposat una sèrie d'estratègies per facilitar la col·laboració entre professionals mèdics i farmacèutics que s'haurien de tenir en compte si volem potenciar la incorporació dels farmacèutics als equips d'AtDom

Discussió

Els resultats d'aquest estudi mostren que els pacients AtDom són pacients amb una taxa alta de polimedicació i una prevalença elevada de problemes relacionats amb aquesta, i també pacients potencials de ser inclosos al programa de seguiment farmacoterapèutic amb DDP. Una gran proporció de les intervencions que van suggerir les farmacèutiques, les van acceptar les metgesses i les infermeres de l'equip d'AtDom, dada que mostra la pertinença de la inclusió d'un farmacèutic a l'equip d'atenció als pacients d'AtDom.

Altres estudis duts a terme en població geriàtrica han mostrat una prevalença de PRM d'entre 2,5 i 8,9 per pacient[8-10]. L'elevat nombre de PRM per pacient detectats en aquest estudi pot ser degut al fet que la població AtDom és una població envellida que presenta una més gran complexitat (comorbiditat, polifarmàcia, etc.). El treball col·laboratiu amb integració del farmacèutic en l'atenció a pacients geriàtrics o complexos comporta una millora de la seguretat i l'adherència i una reducció en les hospitalitzacions[6,11]. La població d'AtDom té unes característiques molt concretes que limiten l'extrapolació d'aquests resultats. No obstant això, les dades de l'estudi indiquen que, tot i que aquests pacients reben un control estricte d'un equip de metgesses i infermeres dels serveis d'atenció primària, la integració d'una farmacèutica a l'equip d'atenció domiciliària permetria identificar un nombre elevat de PRM. Les farmacèutiques van suggerir gairebé tres intervencions per pacient i l'acceptació de les intervencions va ser alta. S'hauria de fer un assaig controlat prospectiu per avaluar l'impacte a llarg termini d'aquesta intervenció multidisciplinària. Aquest estudi hauria de tenir en compte que l'impacte d'aquesta intervenció col·laborativa sobre la farmacoteràpia difícilment es podrà traduir en una millora de la qualitat de vida dels pacients ja que la majoria tenen una morbiditat alta. En conseqüència, s'haurien de tenir en compte mesures de mortalitat, de paràmetres clínics dels pacients i de reducció en el ús de serveis (p.ex. hospitalització).

Prèviament, seria aconsellable fer un estudi preclínic que permetés detectar, mitjançant la revisió de la literatura i la utilització de tècniques qualitatives, les barreres principals per incorporar el farmacèutic en aquests equips i les millors estratègies per garantir la integració del farmacèutic i la continuïtat en el servei. Hi ha una sèrie de barreres a la col·laboració metge-farmacèutic que podrien limitar la instauració d'un servei d'aquest tipus i que s'haurien de tenir en compte si es vol implantar aquest model de treball a la pràctica real. La percepció d'utilitat de la col·laboració, l'interès del director del CAP perquè s'implanti aquest servei. l'actitud de metges, infermers i farmacèutics i factors legals i geogràfics po-

den condicionar l'èxit d'un servei com aquest[12]. A Catalunya, s'han proposat una sèrie d'estratègies per facilitar la col·laboració entre professionals mèdics i farmacèutics[13]: fer ús de l'evidència científica per millorar l'actitud dels professionals sanitaris, dur a terme reunions periòdiques, consensuar horaris compatibles de tots els professionals, definir els rols de cada grup professional amb claredat, facilitar temps lliure per a la coordinació amb els equips externs, nomenar referents que dinamitzin la col·laboració i establir canals de comunicació normalitzats. Aquestes estratègies s'haurien de tenir en compte si volem potenciar la incorporació dels farmacèutics als equips d'AtDom.

Els resultats d'aquest estudi s'han d'interpretar tenint en compte les limitacions següents. L'estudi es va enfocar com un assaig prospectiu pre-post, motiu pel qual no comptava amb un grup control. El període de seguiment va ser curt i per tant no es va avaluar el possible impacte clínic de les intervencions suggerides. A causa de la gravetat i l'elevada discapacitat que presenten aquests pacients, l'escala EuroQol no és una bona eina per avaluar la qualitat de vida relacionada amb la salut. No obstant això, els resultats són una primera aproximació a la situació actual dels pacients AtDom amb relació a la farmacoteràpia i proporcionen informació rellevant per dissenyar futures intervencions multidisciplinàries.

Conclusions

D'acord amb els resultats presentats, podem afirmar que els pacients AtDom són pacients amb malalties cròniques i polimedicats en què la prevalença de problemes relacionats amb la medicació és molt elevada. Tot i que aquests pacients estan sota el control estricte d'un equip de metgesses i infermeres dels serveis d'atenció primària, la integració d'una farmacèutica a l'equip d'atenció domiciliària va permetre identificar un nombre alt de problemes relacionats amb la medicació. Una gran proporció de les intervencions suggerides per les farmacèutiques van ser acceptades per les metgesses i farmacèutiques de l'equip d'AtDom fet que suggereix que els pacients d'AtDom es beneficiarien de la inclusió d'un farmacèutic en l'equip.

BIBLIOGRAFIA

1. Generalitat de Catalunya. Programa de millora de l'atenció al domicili des de l'atenció primària de Salut. 2010.
2. Generalitat de Catalunya. Pla de Salut de Catalunya 2011-2015. 2012
3. Generalitat de Catalunya. La Salut com a sector econòmic de Catalunya. Anàlisi de la despesa en Salut i les seves interrelacions amb la resta de sectors productius de Catalunya. 2010
4. http://www.nlgroup.co.uk/domiciliary-home-care-costs-rise-in-scotland/ [Accedit per última vegada el 22/04/14]
5. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, Graff Zivin J, Abraham I, Palmer J, Martin JR, Kramer SS, Wunz T. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. Med Care. 2010;48(10):923-33.
6. Lee JK, Slack MK, Martin J, Ehrman C, Chisholm-Burns M. Geriatric patient care by U.S. pharmacists in healthcare teams: systematic review and meta-analyses. J Am Geriatr Soc. 2013;61(7):1119-27.
7. Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya. Guia de Seguiment Farmacoterapèutic amb Sistemes Personalitzats de Dosificació. 2012.
8. Sellors J, Kaczorowski J, Sellors C, Dolovich L, Woodward C, Willan A, Goeree R, Cosby R, Trim K, Sebaldt R, Howard M, Hardcastle L, Poston J. A randomized controlled trial of a pharmacist consultation program for family physicians and their elderly patients. CMAJ. 2003;169(1):17-22.
9. Ahmad A, Mast MR, Nijpels G, Elders PJ, Dekker JM, Hugtenburg JG. Identification of drug-related problems of elderly patients discharged from hospital. Patient Prefer Adherence. 2014;8:155-65.
10. Farrell B, Szeto W, Shamji S. Drug-related problems in the frail elderly. Can Fam Physician. 2011;57(2):168-9.
11. Milos V, Rekman E, Bondesson Å, Eriksson T, Jakobsson U, Westerlund T, Midlöv P. Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews: a randomised controlled study. Drugs Aging. 2013;30(4):235-46. doi: 10.1007/s40266-013-0057-0.
12. Rubio-Valera M, Jové AM, Hughes CM, Guillen-Solà M, Rovira M, Fernández A. Factors affecting collaboration between general practitioners and community pharmacists: a qualitative study. BMC Health Serv Res. 2012;12:188.
13. Jové AM, Fernández A, Rubio-Valera M. Estratègies per a la col·laboració entre metges d'atenció primària i farmacèutics comunitaris (de l'estudi QUALIFAR a la pràctica clínica). Butlletí de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. 2014;32(1):2.

BEQUES COL·LEGIALS

Avaluació del seguiment farmacoterapèutic en pacients d'una unitat d'optimització de la farmacoteràpia

M. M. Silva-Castro, doctora en farmàcia, màster en atenció farmacèutica, màster en antropologia i etnografia, responsable de la unitat d'optimització de la farmacoteràpia, Olivet Farmàcia, Granollers (Barcelona), grup de docència i investigació en farmàcia pràctica, Universitat de Barcelona.
A. Font Olivet, màster en atenció farmacèutica i farmàcia assistencial, màster en gestió i direcció d'empreses, farmacèutica titular Olivet Farmàcia. Granollers (Barcelona), membre de la Societat Espanyola d'Optimització de la Farmacoteràpia.
L. Rius Font, màster en atenció farmacèutica i farmàcia assistencial, farmacèutica substituta, Olivet Farmàcia, Granollers (Barcelona), membre de la Societat Espanyola d'Optimització de la Farmacoteràpia.
G.C. Díaz-Caneja, enginyer industrial, CEO Díaz-Caneja Consultores, desenvolupament de software en història clínica, atenció sanitària i recerca, grup d'investigació en internet i salut, Escuela Andaluza de Salud Pública, membre de la Societat Espanyola d'Optimització de la Farmacoteràpia.
C. Bermúdez-Tamayo, doctora en economia, màster en salut pública, investigadora CHU Sainte-Justine, Canada, Health Economics and Public Health. Economic evaluation of a complex intervention to disseminate and implement a CPG in obstetrics (QUARISMA project).

Ens trobem davant d'un moment crític de la gestió dels recursos sanitaris i entre els més afectats estan els recursos econòmics destinats a la farmacoteràpia dels pacients. Per aquest motiu, optimitzar la farmacoteràpia ha passat de ser una expressió retòrica a un concepte que és urgent aproximar a la pràctica assistencial. Tal com ha plantejat la ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY[1], l'optimització de la farmacoteràpia representa un canvi de paradigma cap a un enfocament holístic, centrat en el pacient, a partir d'un més gran nivell de professionalitat i de col·laboració entre professionals i pacients, amb la finalitat d'aconseguir la millor "inversió" en l'ús de medicaments, en tots els àmbits. Aquesta perspectiva incorpora la gestió econòmica dels medicaments com a recurs sanitari alhora que es centra en el pacient ja que dóna més importància a les experiències d'aquest. Al mateix temps, es fa imprescindible la presa de decisions compartides per millorar els resultats en salut de la pràctica habitual vinculada a l'ús de medicaments.

En aquest ordre d'idees, creiem que l'enfoc de l'optimització de la farmacoteràpia amplia l'horitzó assistencial alhora que inclou processos clínics desenvolupats des de la dècada dels noranta per obtenir el màxim benefici dels medicaments: el seguiment farmacoterapèutic[2] i les novetats que ha incorporat posteriorment el *Medication Therapy Management*[3]. En aquest sentit, la pràctica del seguiment farmacoterapèutic s'ha nodrit d'aquests dos conceptes i demostra els avenços per adaptar-se a les condicions socioeconòmiques reals dels pacients i de les farmàcies comunitàries.[4,5,6]

És prioritari oferir una assistència que resolgui les necessitats farmacoterapèutiques dels pacients polimedicats, però al mateix temps és indispensable trencar la barrera que genera la falta de sistemes de retribució de pràctiques assistencials emergents. De fet, és notable la paràlisi professional que produeix la tensió entre la visible necessitat d'oferir aquests serveis clínics cognitius i la falta de remuneració. Fins i tot aquesta problemàtica l'aguditza el fet que aquests serveis cognitius requereixen la inversió de recursos especialitzats en un moment econòmic tan crític pel col·lectiu farmacèutic.

Són moltes les iniciatives professionals per fer de l'optimització de la farmacoteràpia un pràctica habitual, però no s'escapen de la problemàtica socioeconòmica que travessa el sector, i les experiències que prosperen, limitades en el temps, són aquelles de l'àmbit acadèmic o les que tenen a veure més amb esforços vocacionals i sensibilitats particulars, que amb estratègies a llarg termini.

Al marge de les situacions personals i del sector farmacèutic, els pacients haurien de rebre serveis professionals i no estar exposats a l'elevada morbiditat i mortalitat relacionada amb els medicaments. Per tant, hem de trobar vies per trencar aquestes barreres i propiciar una anàlisi dels resultats de les experiències que es duen a terme, per donar-los continuïtat i que no es converteixin en programes limitats en el temps.

És per això que amb aquesta investigació volem contribuir a aquesta tasca, ja que pretenem avaluar els quatre anys de resultats després de la implantació de la unitat d'optimització de la farmacoteràpia (UOF) en una població catalana[7,8] i la estandardització dels serveis clínics i cognitius que brindem en una farmàcia comunitària[9]. De fet, és indispensable obtenir una informació objectiva referent a una experiència local que respon a la necessitat de generar evidència clínica i econòmica d'una pràctica real desenvolupada en el nostre entorn.

Malgrat que sembli que els resultats obtinguts en una sola farmàcia puguin ser insuficients, considerem rellevant descriure aquesta experiència particular perquè és necessari saber quant costen els serveis cognitius que oferim un cop implantats, per poder saber amb més precisió quant es podria cobrar. En aquest sentit i des del punt de vista de les tecnologies sanitàries, representa un avantatge avaluar una pràctica ja instaurada. Aquest projecte es fonamenta en els pacients crònics polimedicats i incorpora el farmacèutic en el grup de professionals que els atén directament a la seva comunitat.

OBJECTIUS

Els objectius d'aquest treball van ser descriure els resultats del seguiment farmacoterapèutic dels pacients atesos i fer l'avaluació de variables d'impacte, com els costos comparats, amb relació a l'alternativa d'altres serveis clínics de la cartera de serveis de la unitat d'optimització de la farmacoteràpia d'una farmàcia comunitària de Granollers, a la província de Barcelona.

METODOLOGIA

La població correspon als pacients atesos per Olivet Farmàcia des del 2011 dels quals comptem amb la documentació clínica pertinent. S'exclouen aquells pacients dels quals no hi ha registres complets per fer l'anàlisi de la informació.

Estudiem de manera retrospectiva i prospectiva, dos grups de pacients atesos a la unitat d'optimització de la farmacoteràpia. El grup intervenció el formaven pacients en els quals s'havia fet i es continua fent seguiment farmacoterapèutic i el grup control el van constituir pacients que rebien altres serveis clínics de la cartera de serveis assistencials que ofereix Olivet Farmàcia.

En els dos grups vam mesurar el consum de medicaments de la farmàcia i les variables econòmiques derivades de la prestació de serveis. En el grup intervenció es van detectar variables relacionades amb el seguiment farmacoterapèutic a partir de la història farmacotera-

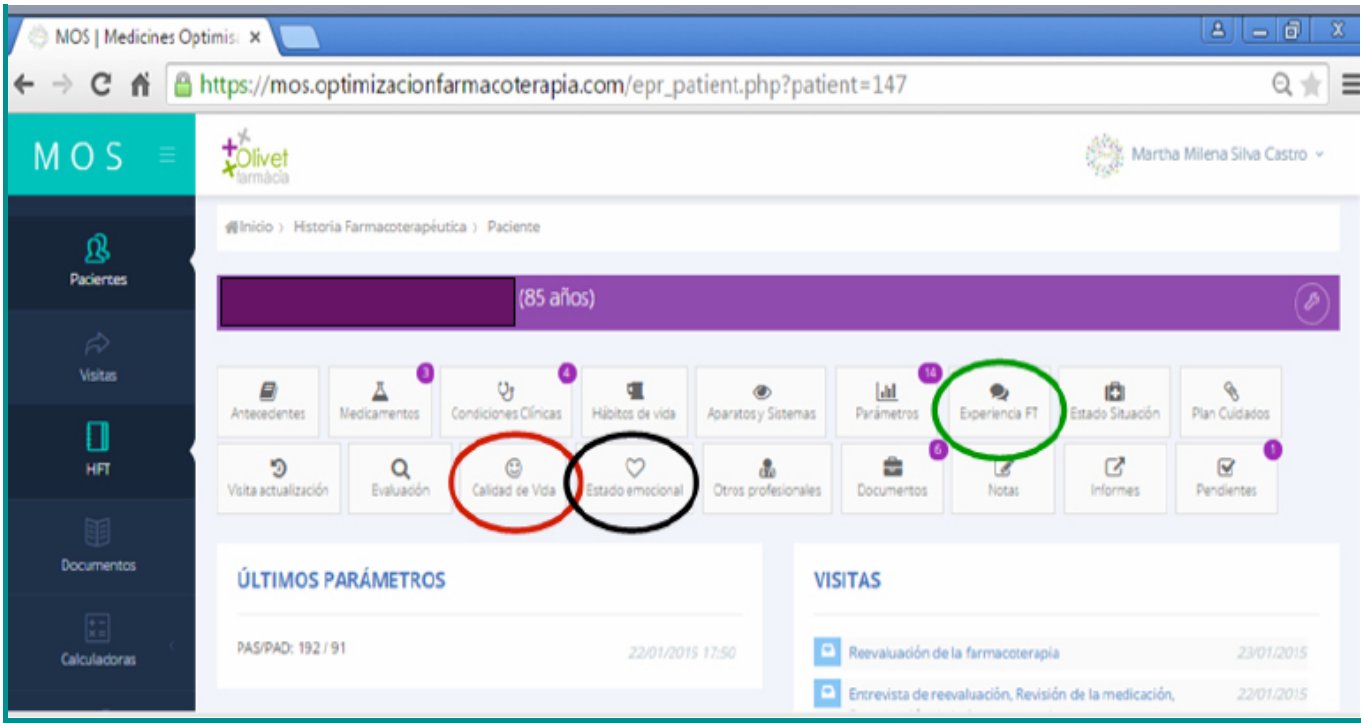


Figura 1. Mòduls del software adaptats al registre de la informació obtinguda en el treball de recerca

pèutica i la mesura es va fer per mitjà d'anàlisis directes del farmacèutic. En el grup control, les variables són les obtingudes segons el servei que l'usuari va rebre.

Per fer la recollida de dades referides a consum de medicaments del pacient al llarg del procés assistencial que inclou: número i temps del personal, consum de material fungible i consum de fàrmacs, amb especificació de quantitat i unitat de mesura. Com una de les variables clíniques, hem utilitzat l'índex de Charlson[10] com a indicador de la comorbiditat ja que aquest acumula la puntuació de comorbiditat d'un episodi i entre episodis d'un mateix individu. La informació relativa a la qualitat de vida dels pacients, la varem obtenir mitjançant l'aplicació del qüestionari Euroqol[11]. Aquest test el farmacèutic el va passar als pacients que estaven en el procés assistencial. En el grup intervenció, tant la informació de l'ús de medicaments com la relacionada amb la qualitat de vida associada a la salut, la varem recollir durant el seguiment farmacoterapèutic, a través de la pràctica diària establerta per a aquesta activitat.

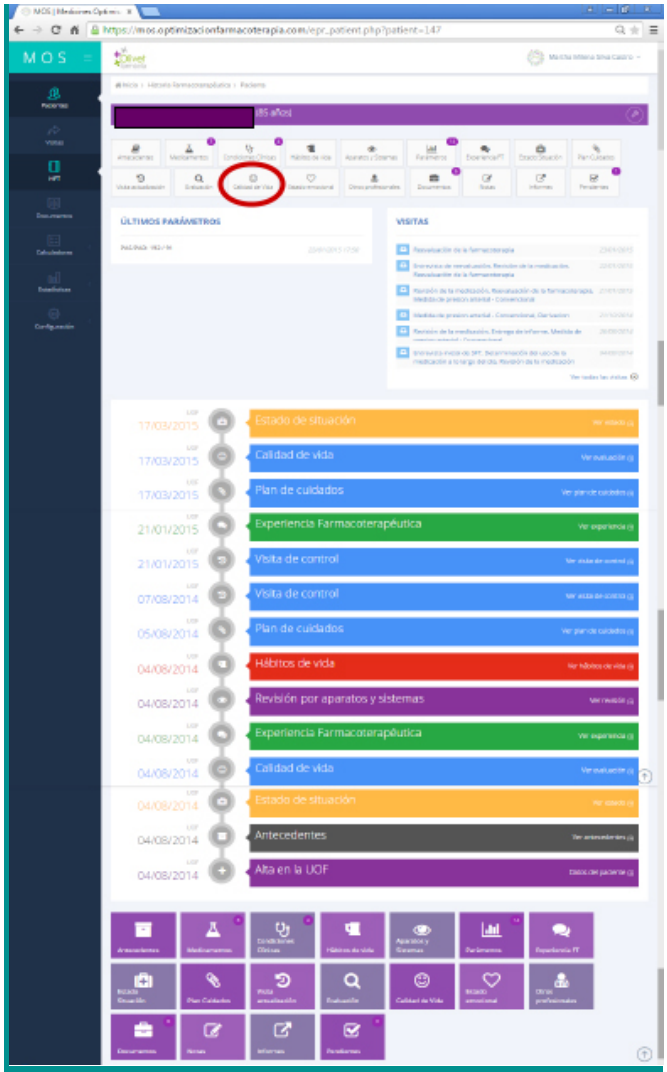
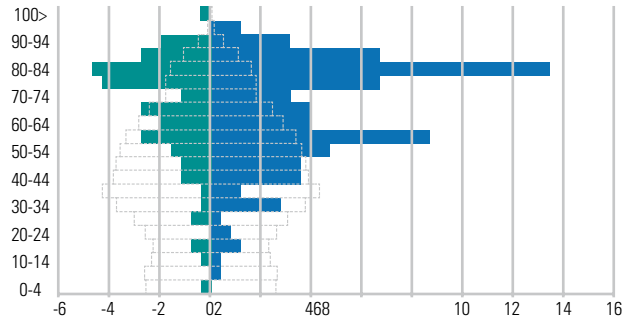


Figura 2. Exemple de registre de les entrades d'informació obtingut amb un pacient a través dels mòduls del software Medicines Optimisation Software –MOS

Tota la informació clínica i d'activitat la varem registrar, processar i analitzar mitjançant l'ús del software *Medicines Optimisation Software – MOS- Versió 0.9.* desenvolupada per Díaz-Caneja Consultores (Barcelona)[12], que és un software online *(Software-As-A-Service)* que dóna suport a la tasca assistencial del farmacèutic, independentment de l'entorn del pacient. A continuació il·lustrem els mòduls esmentats.

Figura 3. Piràmide poblacional dels pacients inclosos en l'estudi amb relació a la piràmide poblacional de Granollers (Barcelona)



A la unitat d'optimització de la farmacoteràpia tenim el consentiment informat dels pacients entrevistats. Quan es tracta només de trobades, el consentiment informat queda incorporat al document signat d'alta com a client de la farmàcia, aquests constitueixen la base de registre de dades personals declarat a l'Agència Espanyola de Protecció de Dades.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

En el període d'estudi la unitat d'optimització de la farmacoteràpia va atendre 252 pacients. Del total d'aquests, 245 són actius i 6 van morir abans de juliol del 2015.

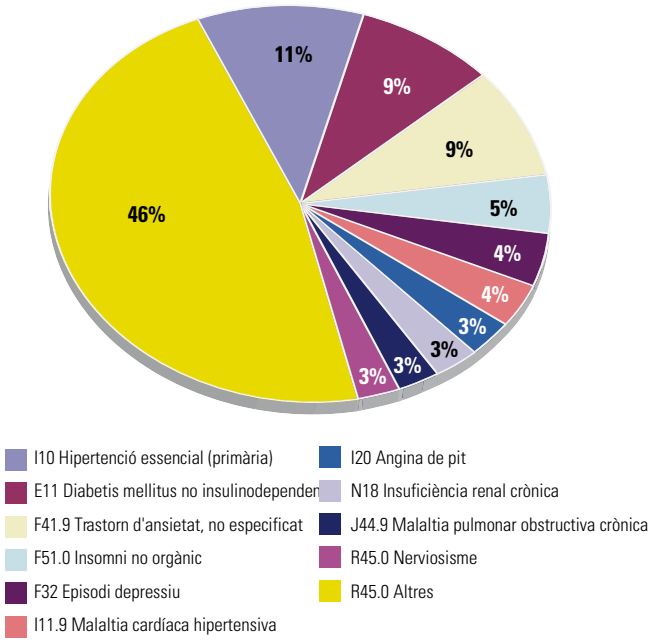
Entre els pacients atesos, l'edat va ser variable. La mitjana se situa en **65.78 anys** amb una desviació estàndard de ±20,09. El grup d'edat amb més nombre de pacients va ser el de **80 a 84 anys** amb 42. Pel que fa al gènere de la població, es va distribuir entre **176 (un**

Taula 1. Distribució de les malalties diagnosticades en la població d'estudi

Malaltia (CIE-10)		Pacients	%	Edat (mitjana)
I10	Hipertensió essencial (primària)	27	10,71%	80,1
E11	Diabetis mellitus no insulinodependent	23	9,13%	83,7
F41.9	Trastorn d'ansietat, no especificat	22	8,73%	72,3
F51.0	Insomni no orgànic	12	4,76%	68,3
F32	Episodi depressiu	11	4,37%	47,3
I11.9	Malaltia cardíaca hipertensiva	9	3,57%	86,0
I20	Angina de pit	8	3,17%	79,0
N18	Insuficiència renal crònica	8	3,17%	75,5
J44.9	Malaltia pulmonar obstructiva crònica, no especificada	7	2,78%	69,5
R45.0	Nerviosisme	7	2,78%	54,0
	Altres	118	46,83%	83,0
	Total	252	100,00%	

69,83%) dones i 76 homes (un 30,16%). A continuació

Figura 4. Distribució de les malalties diagnosticades en la població d'estudi



mostrem la piràmide poblacional dels pacients inclosos en l'estudi amb relació a la piràmide poblacional de Granollers.

Pel que fa a la raça dels pacients atesos predomina el grup **blanc/caucàsic (240, un 95,24%)**, seguit del grup hispà/llatí (6, un 2,38%) i després de pacients àrabs (4, un 59%) i finalment de pacients de raça negra/afroamericans (2, un 0,79%). En relació a l'estat civil predominen els **pacients casats (111, un 44,05%)**, seguits dels pacients vidus (61, un 24,21%). Hi ha un grup de pacients en els quals no va ser possible definir l'estat civil **(30, un 11,90%)**. L'escolaritat més freqüent va ser els **estudis primaris (76, un 30,16%)**, seguits dels pacients amb **educació secundària (48, un 19,05%)**. Com en la variable anterior, també hi va haver un grup de pacients en els quals no es va poder definir l'escolaritat **(32 un 12,70%)**. Pel que fa a la relació laboral, predominaven els pacients **jubilats (141, un 55,95%)**.

Taula 2. Distribució de l'índex de comorbiditat de Charlson (ICC) en la població d'estudi

IC Charlson	ICC ajustat per edat	%	ICC no ajustat per edat	%
0	50	19,76%	237	94,04%
1 – 2	76	30,04%	15	5,96%
3 – 4	96	38,34%		
4 o més	30	11,86%		

En l'estudi destaca de manera notable la malaltia cardiovascular, seguida dels trastorns de l'ànim. Les altres dues entitats rellevants en la classificació de les malalties més freqüents van ser la insuficiència renal crònica i la malaltia pulmonar obstructiva crònica. De mitjana, els pacients van tenir **6,42 problemes de salut** amb una desviació estàndard de **±6,07.**

Les principals malalties diagnosticades en la població d'estudi van ser:

Si analitzem la quantitat de pacients en funció de l'índex de comorbiditat de Charlson (ICC) observem que n'hi ha molt pocs amb diagnòstics amb ponderació de comorbiditat.

No obstant això, un cop ajustat l'índex de Charlson per edat, observem un valor alt a causa de l'elevada edat de la població de l'estudi, sobretot en l'índex a partir de valors de 3.

Per avaluar les variables d'impacte del seguiment farmacoterapèutic varem dissenyar un model de mesu-

rament de costos adaptat a les activitats assistencials a la farmàcia comunitària. Per fer una estimació dels costos directes tangibles de la unitat d'optimització de la farmacoteràpia per mitjà del mètode ABC (Activity-Based Costing) varem identificar i valorar cada un dels components dels costos generats pel desenvolupar el procés assistencial.

En tots els processos assistencials als pacients, a cada activitat li varem associar diferents elements de costos en funció de diferents criteris d'imputació (unitaris, temporals o percentuals). El cost total de cada activitat per cada procés de cada pacient és la suma total d'aquests elements de costos multiplicats per les unitats requerides d'imputació de costos. Els costos es van considerar segons dos components:

1. **Intrínsecs associats a l'activitat clínica (CAC).** Són els costos directament atribuïbles a l'activitat clínica feta pel personal facultatiu.
2. **Associats a la unitat d'optimització de la farmacoteràpia (CAU).** Com que la UOF funciona dintre d'una farmàcia comunitària, aquesta UOF ha de ser partícip de les despeses totals de la farmàcia en ser un cost d'oportunitat l'existència de la UOF. La UOF representa la part alíquota dels costos en funció del percentatge de superfície ocupada per la UOF en relació a la superfície total del local.

Taula 3. Llista dels processos assistencials amb els costos directes tangibles de la unitat d'optimització de la farmacoteràpia

Procés	Visites	%	Temps	%	min / visita	Cost	%	€ / visita
PO1 SFT - Primera visita	723	24,03%	28038	32,26%	73,421	9.118,01 €	32,09%	23,86 €
PO2 SFT - Visita de control	980	32,57%	27935	32,14%	56,959	9.072,33 €	31,93%	18,50 €
PO3 SFT - Consulta telefònica Seguiment	13	0,43%	125	0,14%	19,375	40,54 €	0,14%	6,28 €
PO4 Pla de medicació	75	2,49%	1706	1,96%	22,747	553,84 €	1,95%	7,38 €
PO5 Visita domiciliària	7	0,23%	260	0,30%	37,143	85,25 €	0,30%	12,18 €
PO6 Indicadors de risc	982	32,64%	23108	26,59%	23,532	7.644,15 €	26,91%	7,78 €
PO10 Nutrició	15	0,50%	575	0,66%	38,333	187,60 €	0,66%	12,51 €
PO11 VIH	2	0,07%	60	0,07%	30,000	35,91 €	0,13%	17,96 €
PO12 SPD	26	0,86%	565	0,65%	21,731	184,94€	0,65%	7,11 €
PO13 Derivació	55	1,83%	984	1,13%	17,891	321,16 €	1,13%	5,84 €
PO14 Campanya sanitària	15	0,50%	345	0,40%	23,000	112,03 €	0,39%	7,47 €
PO15 Cardiorisc	37	1,23%	1410	1,62%	38,108	465,22 €	1,64%	12,57 €
PO17 ChronoPharm	49	1,63%	1270	1,46%	25,918	413,65 €	1,46%	8,44 €
PO18 Estudi d'apnea del son	2	0,07%	60	0,07%	30,000	19,71 €	0,07%	9,86 €
PO19 Consulta - Informació de Medicaments	20	0,66%	330	0,38%	16,500	107,80 €	0,38%	5,39 €
PO20 Dispensació UOF	2	0,07%	40	0,05%	20,000	12,94 €	0,05%	6,47 €
PO21 Indicació farmacèutica UOF	6	0,20%	110	0,13%	18,333	35,88 €	0,13%	5,98 €
TOTAL	**3009**	**1**	**86921**	**1**	**512,990**	**28.410,98€**	**1**	**175,59 €**

Un cop definit el model de costos resultant d'aquesta investigació, en l'aplicació del mètode ABC varem veure que es requereix una inversió inicial de **2.317,64€** i que la UOF ha representat un cost directe tangible total de **28.410,95€ durant 4 anys, és a dir, aproximadament 7.102,74€ anuals.** El cost mitjà assumit per la UOF per pacient va ser de **226,30€ (±237,45€) pel grup intervenció i de 36,74€ (±46,90€) pel grup control.**

Per valorar l'impacte varem obtenir la relació entre els processos assistencials i els costos segons el grup de malalties amb més prevalença detectades en els pacients atesos i classificades al capítol corresponent del CIE-10.

En interpretar aquests resultats s'observa que la majoria de pacients amb major comorbiditat són els que van a rebre processos assistencials directament relacionats amb la complexitat de la seva malaltia. A més, van necessitar diferents mesures d'indicadors de risc com la presa de la pressió arterial, que acostuma a ser el més freqüents en tots els grups.

En ser un estudi que prové de la pràctica clínica habitual, analitzar les dades del grup control i del grup intervenció presenta moltes dificultats amb les característiques que requereix una avaluació econòmica a l'ús.

Taula 4. Llista dels processos assistencials amb els costos directes tangibles de la Unitat d'Optimització de la Farmacoteràpia per CIE-10

Procés	Visites	%	Temps	%	min / visita	Cost	%	€ / visita
II Neoplàsties								
PO1 SFT - Primera visita	12	35,29%	355	51,83%	29,58	€ 110,71	51,94%	€ 9,23
PO13 Derivació	1	29,41%	15	2,19%	15,00	€ 4,93	2,25%	€ 4,93
PO2 SFT - Visita de control	17	50,00%	270	39,42%	15,88	€ 82,44	39,03%	€ 4,85
PO6 Indicadors de risc	4	11,76%	45	6,57%	11,25	€ 14,82	6,77%	€ 3,70
IV Malalties endocrines, nutricionals i metabòliques								
PO1 SFT - Primera visita	31	21,98%	1210	35,84%	39,03	€ 386,74	35,15%	€ 12,48
PO17 ChronoPharm	4	2,84%	40	1,18%	10,00	€ 12,83	1,17%	€ 3,21
PO2 SFT - Visita de control	34	24,11%	880	26,06%	25,88	€ 286,55	26,04%	€ 8,43
PO4 Pla de Medicació	4	2,84%	75	2,22%	18,75	€ 24,03	2,18%	€ 6,01
PO6 Indicadors de risc	68	48,23%	1171	34,69%	17,22	€ 389,93	35,45%	€ 5,73
IX Malalties del sistema circulatori								
PO1 SFT - Primera visita	53	23,66%	1895	27,58%	35,75	€ 590,11	27,02%	€ 11,13
PO12 SPD	6	2,68%	220	3,20%	36,67	€ 67,79	3,10%	€ 11,30
PO13 Derivació	5	2,23%	70	1,02%	14,00	€ 22,18	1,02%	€ 4,44
PO15 Cardiorisc	14	6,25%	580	8,44%	41,43	€ 180,80	8,28%	€ 12,91
PO17 ChronoPharm	8	3,57%	220	3,20%	27,50	€ 69,44	3,18%	€ 8,68
PO19 Consulta Informació de Medicaments	1	0,45%	15	0,22%	15,00	€ 4,80	0,22%	€ 4,80
PO2 SFT - Visita de control	61	27,24%	1980	28,81%	32,46	€ 637,74	29,21%	€ 10,45
PO3 SFT - Consulta telefònica Seguiment	1	0,45%	10	0,15%	10,00	€ 3,29	0,15%	€ 3,29
PO4 Pla de Medicació	20	8,93%	445	6,48%	22,25	€ 141,84	6,50%	€ 7,09
PO5 Visita Domiciliària	4	1,79%	140	2,04%	35,00	€ 44,36	2,03%	€ 11,09
PO6 Indicadors de risc	51	22,77%	1297	18,87%	25,43	€ 421,07	19,28%	€ 8,26
V Trastorns mentals i del comportament								
PO1 SFT - Primera visita	42	27,82%	1545	37,31%	36,79	€ 486,62	37,02%	€ 11,59
PO10 Nutrició	2	1,32%	50	1,21%	25,00	€ 15,76	1,20%	€ 7,88
PO13 Derivació	4	2,65%	45	1,09%	11,25	€ 14,65	1,11%	€ 3,66
PO14 Campanya sanitària	2	1,32%	30	0,72%	15,00	€ 9,86	0,75%	€ 4,93
PO15 Cardiorisc	2	1,32%	60	1,45%	30,00	€ 18,84	1,43%	€ 9,42
PO17 ChronoPharm	6	3,97%	130	3,14%	21,67	€ 40,07	3,05%	€ 6,68
PO19 Consulta Informació de Medicaments	4	2,65%	60	1,45%	15,00	€ 19,49	1,48%	€ 4,87
PO2 SFT - Visita de control	49	32,45%	1383	33,40%	28,22	€ 438,24	33,35%	€ 8,94
PO4 Pla de Medicació	5	3,31%	90	2,17%	18,00	€ 28,53	2,17%	€ 5,71
PO6 Indicadors de risc	35	23,18%	748	18,06%	21,37	€ 242,27	18,43%	€ 6,92
VI Malalties del sistema nerviós								
PO1 SFT - Primera visita	14	48,27%	670	60,03%	47,86	€ 215,75	60,03%	€ 15,41
PO13 Derivació	1	3,45%	50	4,48%	50,00	€ 16,43	4,57%	€ 16,43
PO2 SFT - Visita de control	9	31,03%	275	24,64%	30,56	€ 88,46	24,61%	€ 9,83
PO6 I Indicadors de risc	4	13,79%	111	9,95%	27,75	€ 35,66	9,92%	€ 8,91
PO3 SFT - Consulta telefònica Seguiment	1	3,45%	10	0,90%	10,00	€ 3,08	0,86%	€ 3,08
X Malalties del sistema respiratori								
PO1 SFT - Primera visita	34	16,04%	1316	22,15%	38,71	€ 415,82	22,20%	€ 12,23
PO10 Nutrició	3	1,42%	90	1,51%	30,00	€ 28,08	1,50%	€ 9,36
PO13 Derivació	6	2,83%	90	1,51%	15,00	€ 29,44	1,57%	€ 4,91
PO17 ChronoPharm	8	3,77%	160	2,69%	20,00	€ 49,32	2,63%	€ 6,17
PO19 Consulta Informació de Medicaments	1	0,47%	15	0,25%	15,00	€ 4,93	0,26%	€ 4,93
PO2 SFT - Visita de control	68	32,08%	1934	32,54%	28,44	€ 608,23	32,48%	€ 8,94
PO6 Indicadors de risc	92	43,40%	2337	39,33%	25,40	€ 737,16	39,36%	€ 8,01
XI Malalties del sistema respiratori								
PO1 SFT - Primera visita	18	27,27%	940	43,66%	52,22	€ 298,10	43,09%	€ 16,56
PO10 Nutrició	6	9,09%	255	11,84%	42,50	€ 83,60	12,08%	€ 13,93
PO13 Derivació	2	3,03%	25	1,16%	12,50	€ 8,08	1,17%	€ 4,04
PO19 Consulta Informació de Medicaments	2	3,03%	50	2,32%	25,00	€ 15,41	2,23%	€ 7,70
PO2 SFT - Visita de control	14	21,21%	297	13,79%	21,21	€ 97,03	14,03%	€ 6,93
PO3 SFT - Consulta telefònica Seguiment	1	1,52%	10	0,46%	10,00	€ 3,20	0,46%	€ 3,20
PO4 Pla de Medicació	1	1,52%	20	0,93%	20,00	€ 6,16	0,89%	€ 6,16
PO6 Indicadors de risc	22	33,33%	556	25,82%	25,27	€ 180,21	26,05%	€ 8,19
XV Símptomes, signes i troballes anormals clíniques i de laboratori, no classificats en una altra part								
PO1 SFT - Primera visita	28	13,27%	865	14,47%	30,89	€ 272,67	14,40%	€ 9,74
PO15 Cardiorisc	5	2,37%	220	3,68%	44,00	€ 68,49	3,62%	€ 13,70
PO17 ChronoPharm	7	3,32%	185	3,09%	26,43	€ 58,56	3,09%	€ 8,37
PO2 SFT - Visita de control	118	55,93%	3395	56,77%	28,77	€ 1.076,49	56,85%	€ 9,12
PO21 Indicació farmacèutica UOF	1	0,47%	10	0,17%	10,00	€ 3,29	0,17%	€ 3,29
PO6 Indicadors de risc	52	24,64%	1305	21,82%	25,10	€ 414,00	21,86%	€ 7,96

Taula 5. Variables de mesures en el grup control

	Condicions clíniques	AVAQ (anys)	AVAQ utilitat	AVAQ (EVA)	Nombre Total med.	Cost per med.	Cost per activitat	Visites	Temps de seguiment (dies)	Cost /AVAQ
Total	620				879,0	11.536,04€	5.144,25€	276,0	138613,0	7.600,41€
Mitjana	4,6	15,301	0,541	58,077	11,4	149,82€	36,74€	2,0	990,1	116,93€
Desv. estànd.	5,6	15,246	0,295	25,429	12,9	206,15€	46,90€	1,5	373,0	376,33€

Taula 6. Variables de mesures en el grup intervenció

	Condicions clíniques	AVAQ (anys)	AVAQ utilitat	AVAQ (EVA)	Nombre Total med.	Cost per med.	Cost per activitat	Visites	Temps de seguiment (dies)	Cost /AVAQ
Total	893,0				1708,0	17.318,39€	22.630,26€	804,0	111122,0	5.684,34€
Mitjana	8,9	21,18	0,734	72,316	17,1	173,18€	226,30€	8,0	1111,2	59,83€
Desv. estànd.	5,9	17,68	0,197	20,445	14,9	181,92€	237,45€	9,7	393,7	134,31€

Taula 7. Anàlisi cost-utilitat i cost incremental (basat en mitjanes)

	Cost			Utilitat			Anàlisi		
Grup	Activitat	Medica-ment	Total	AVAC (anys)	AVAC utilitat	AVAC (EVA)	Costs/AVAC	Costs/utilitat	Costs/EVA
Control	37.51 €	149.82 €	122.33 €	15,30	0.54	58.08	7,99 €	2,26 €	2,11 €
Intervenció	226.30 €	173.18 €	399.49 €	21,18	0.73	72.32	18,86 €	5,44 €	5,52 €
INCREMETAL			277.15 €	5,88	0.19	14.24	10,86 €	3,18 €	3,42 €

Com que les activitats assistencials són continuades en el temps no va ser possible fer un càlcul d'AVAQ (anys de vida ajustats per qualitat) en dates fixes com fan altres estudis clínics ja que la pràctica assistencial real no pot pressuposar quan el pacient anirà a la farmàcia. Tot i que se'ls va demanar acudir a la UOF amb aquesta finalitat, pocs pacients van complir les visites programades.

Els **AVAQ en el grup control** corresponen a una mitjana de **15.30 anys ±15.25 de vida ajustats per qualitat i un índex d'utilitat de 0,54 ±0,29** a partir de l'aplicació del EuroQol 5D-5L. El nombre de visites va ser de 276 (mitjana 1,97 ±1,54), el cost mitjà per visita va ser de 18,64€/visita i el cost d'activitat mitjà per pacient va ser de 36,74€. El cost total (cost medicaments + cost d'activitat) va ser de 16.680,29€ amb una mitjana de 119,14 € per pacient i una desviació estàndard de 191,24€.

Els **AVAQ en el grup intervenció** corresponen a una mitjana de **21.18 anys ±17.68 de vida ajustats per qualitat** a partir de l'aplicació del EuroQol 5D-5L. El nombre de visites va ser de 804 (mitjana 8,04 ± 9,67), el cost mitjà per visita va ser de 27,47€ / visita i el cost mitjà d'activitat per pacient va ser de 226,30€. El cost total (cost medicaments + cost d'activitat) va ser de 39.948,65€ amb una mitjana de 399,49€ per pacient i una desviació estàndard de 322,01€.

Tot i que els pacients del grup intervenció són més cars que els del grup control, òbviament perquè puja el nombre de visites en termes de temps i complexitat, **es guanyen 5.88 AVAQ en el grup intervenció respecte del grup de control** calculant la diferència de la mitjana dels AVAQ.

S'ha fet el càlcul del cost incremental a partir de les mitjanes de les variables estudiades com s'il·lustra a la taula 7.

L'anàlisi cost-utilitat del seguiment farmacoterapèutic brindat als pacients de la UOF (grup intervenció) comparat amb els pacients que havien rebut un altre tipus de serveis (grup control) va permetre establir que la ràtio de cost-utilitat incremental (RCUI) expressada per AVAQ correspondria a 47,12€ / AVAQ. Si aquesta **ràtio de cost-utilitat incremental (RCUI)** s'expressa mitjançant utilitat **correspon a 14,36€/unitat centesimal.** La ràtio de cost-utilitat incremental (RCUI) mitjançant EVA correspon a 19,46€/unitat percentual.

CONCLUSIONS

En el disseny d'un model de mesura de costos adaptat a les activitats assistencials a la farmàcia comunitària s'ha utilitzat el mètode ABC (Activity-Based Costing) que no fa cap estimació sinó que identifica i comptabilitza cadascun dels components dels costos generats pel desenvolupament del procés assistencial. Els components d'aquest model van ser els costos intrínsecs associats a l'activitat clínica (CAC) i els costos associats a la unitat d'optimització de la farmacoteràpia (CAU) incorporant costos d'oportunitat.

En els models de costos per fer l'anàlisi dels serveis assistencials a la farmàcia comunitària, no només s'ha de tenir en compte el temps del personal i dels consumibles emprats, sinó que també s'ha de tenir en compte les amortitzacions dels equips i els costos d'oportunitat del espai destinat als serveis assistencials dins de la farmàcia. De fet, amb l'aplicació del mètode de costos ABC, hem vist que la UOF ha representat un cost directe tangible total de 28.410,95€ durant els 4 anys de la implantació. El cost mitjà assumit per la UOF per pacient va ser de 226,30€ (±237.45€) pel grup intervenció i de 36,74€ (±46,90€) pel de control. El cost mitjà per pacient és molt variable ja que cada pacient requereix activitats assistencials molt diverses.

Si bé els pacients del grup intervenció són més cars que els del grup control, òbviament perquè puja el nombre de visites en termes de temps i complexitat, en aquesta població es van guanyar 5.88 AVAQ en el grup intervenció en relació al grup de control.

L'análisi cost-utlitat del seguiment farmacoterapèutic ofert als pacients de la UOF (grup intervenció) comparat amb els pacients que van rebre un altre tipus de serveis de la UOF (grup control) va parmetre establir que la ràtio de cost-utilitat incremental (RCUI) correspondria a 14,36€.

BIBLIOGRAFIA

1. Royal Pharmaceutical Society. Medicines Optimisation: Helping patients to make the most of medicines Good practice guidance for healthcare professionals in England. London; 2013.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Documento de Consenso. Foro en Atención Farmacéutica. Madrid: MSC; 2008.
3. Cipolle R, Strand LM, Morley P. Pharmaceutical Care Practice. The Patient Centered Approach to Medication Management. Third edition. New York: McGraw-Hill companies; 2012.
4. Silva-Castro MM. Gestión integral de la farmacoterapia en la atención del paciente oncológico. OFIL 2013; 23(2):63-68.
5. Silva-Castro MM, Rius Font L, Font Olivet A. Optimización de la Farmacoterapia. Estrategias para una mejora de la calidad asistencial en la Atención Sanitaria Domiciliaria. OFIL 2013; 23(2):45-48.
6. Pibernat-Mir L, Ventura-Garcia L, Silva-Castro MM. La farmacia comunitaria como espacio de atención en salud. Una mirada desde el pluralismo asistencial. Rev OFIL 2013; 23;4:152-163.
7. Font Olivet A, Silva-Castro MM, Diaz-Caneja GC, Santos Cáliz L, Rius Font L. Experiencia de implantación de una Unitat d'Optimització de la farmacoterapia en una farmacia comunitaria. V Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios SEFAC. Barcelona, 15-17 de noviembre de 2012.
8. InfoValles. Vallès Oriental Televisió. Una farmacia de Granollers fa un seguiment de la medicació [notícia]. VOTV. Granollers, 28 de desembre de 2012. Disponible a: http://votv.xiptv.cat/granollers/capitol/una-farmacia-de-granollers-fa-un-seguiment-de-la-medicacio
9. Rius Font L. Creación y protocolización del espacio de salud como sistema de prestación de servicios clínicos de calidad en una farmacia comunitaria [treball final de màster]. Màster de Farmacia Asistencial y Atención Farmacéutica. Universidad de Barcelona. Barcelona: Facultad de Farmacia –UB; 2013.
10. Librero J, Cuenca C, Peiró S. Comorbilidad e índice de Charlson. Quadern 18 de salud pública i administració de serveis de salut. Escola Valenciana d'Estudis per la Salut 2002.
11. euroqol.org [lloc d'internet]. EQ-5D™ standardised instrument for use as a measure of health outcome. ©2014 EuroQol Group. Disponible a: http://www.euroqol.org/about-eq-5d/how-to-use-eq-5d.html
12. Díaz-Caneja Consultores. Medicines Optimisation Software – MOS- Versión 0.9. Barcelona; Díaz-Caneja Consultores: 2015. Disponible a: https://mos.optimizacionfarmacoterapia.com

Espigolant

N. Casamitjana, Cap del Centre d'Informació del Medicament del COFB

Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro.

Burke TM, Markwald RR, McHill AW, Chinoy ED, Snider JA, Bessman SC, Jung CM, O'Neil JS i Wright PK.

Sci Transl Med 2015; 7: 305ra146. DOI: 10.1126/scitranslmed aac5125

És un fet ben conegut que la cafeïna desvetlla i altera el son, però no ho és tant la confirmació que la presa de cafeïna retarda el ritme circadiari o rellotge intern.

El rellotge intern que adapta la fisiologia al cicle de 24 hores, s'ajusta i queda encarrilat per factors com la llum, la presa d'aliments, l'exercici físic i també per agents farmacològics. La cafeïna és una xantina que exerceix part de la seva activitat en unir-se als receptors de l'adenosina com a agonista invers i per altra banda també inhibeix diverses fosfodiesterases, enzims que degraden l'AMPc. Però no sabíem si tota aquesta activitat afectava el mateix ritme circadiari.

Així els autors d'aquest article, de la Universitat de *Colorado Boulder* i del *Medical Research Council's Laboratory of Molecular Biology* de Cambridge van dissenyar un estudi per comprovar-ho. En l'estudi hi van participar tres dones i dos homes que van ser estudiats 49 dies en quatre situacions diferents: poca llum amb administració de placebo, poca llum amb administració de 200 mg de cafeïna, llum brillant i placebo i llum brillant juntament amb presa de cafeïna.

Els autors del treball van analitzar periòdicament durant el temps de l'estudi mostres de saliva de cada participant per veure els nivells de melatonina que presentaven ja que aquesta hormona augmenta a l'inici del període nocturn i disminueix al començament del període d'activitat. Els pacients que havien pres les pastilles de cafeïna i havien estat en condicions lumíniques baixes van presentar uns valors de secreció de melatonina corresponents a un retard de 40 minuts en el rellotge intern en comparació amb els que havien pres el placebo en les mateixes condicions de llum. L'estudi també mostra que els exposats a llum intensa quan se'ls va administrar placebo retardaven el rellotge intern 85 minuts aproximadament i que en canvi el retard era d'uns 105 minuts quan ho combinaven amb cafeïna.

Així, l'equip de recerca conclou que el treball obre la via a usar la cafeïna per posar a l'hora el rellotge intern, ja que la presa tres hores abans d'anar a dormir d'una quantitat de cafeïna equivalent a la que poden contenir dos expressos comporta un retard de 40 minuts de la fase del rellotge biològic.

I si bé el consum en hores inadequades pot estar en l'origen de trastorns del son, també el consum de cafeïna a hores programades podria ser, segons expliquen els autors, una ajuda per superar el *jet-lag* que produeixen els vols transoceànics.

Exercise Pills: At the Starting Line?

Li S i Laher I
Trends in Pharmacological Sciences, 2015.
DOI: 10.1016/j.tips.2015.08.014

Els avantatges de l'exercici a nivell de salut són ben coneguts, des de la millora de la circulació i del metabolisme en general, fins a l'experiència agradable que pot ser per als amants de l'esport.

Amb el descobriment dels mecanismes moleculars subjacents a aquests beneficis que l'exercici comporta per a la salut, s'ha començat la cerca de medicaments que puguin produir a nivell molecular algun d'aquests efectes.

A l'article els autors del Departament de Farmacologia i Terapèutica de la Universitat de Bristish Columbia a Vancouver n' analitzen aquestes possibilitats.

Actualment i durant la primera etapa diversos equips estan provant en animals l'administració de substàncies que produirien la mateixa resposta a nivell de teixit muscular que comporta l'exercici, quant a rendiment muscular i esquelètic, amb increment de la força muscular i reducció del consum d'energia. En aquest sentit un tractament així seria interessant per prevenir l'atrofia muscular de persones que han d'estar immo-

bilitzades ja sigui de forma temporal o permanent, per accident o malaltia.

Aquestes substàncies candidates són bàsicament agonistes farmacològiques i també alguna hormona, però la majoria no tenen encara nom propi i s'identifiquen mitjançant sigles.

L'estudi conclou que no s'ha d'esperar, almenys a curt termini, que aquestes futures pastilles puguin aportar tots els beneficis que l'exercici ens proporciona, a nivell cognitiu o cardiovascular. També adverteix que els efectes secundaris estan encara en estudi. També avisa que falten definir les dosis òptimes i fins i tot establir els riscos d'abús que aquests tractaments poden comportar. Finalment, remarquen que està encara en una primera etapa i que evidentment la comercialització no és imminent perquè estan en fase d'investigació.

Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans.

Abegglen LM, Caulin AF, Chan A, Lee K, Robinson R, Campbell MS, Kiso WK, Schmitt DL, Waddell PJ, Bhaskara S, Jensen ST, Maley C i Schiffman JD. JAMA. Published online October 08, 2015. doi:10.1001/jama.2015.13134

Els mecanismes que protegeixen de l'acumulació de mutacions i la proliferació descontrolada de cèl·lules en organismes pluricel·lulars, és un aspecte que continua en investigació, però teòricament el risc de càncer augmenta amb la durada de la vida i la grandària de l'animal perquè és més gran el nombre de divisions cel·lulars que es fan en total.

L'any 1975, un estudi del Dr. Richard Peto, de la Universitat d'Oxford, l'anomenada *Peto's Paradox*, en va modificar una mica el concepte perquè va observar que aquesta relació no era totalment certa i com a exemple citava la més gran incidència de càncer en les persones en comparació amb els elefants, que per alguns mecanismes moleculars específics quedaven protegits. Les recerques publicades fins ara han mostrat que la mortalitat per càncer entre els elefants és del 4,8% comparat amb l'11 al 25% de mortalitat per càncer de les persones, tot i tenir cent vegades el nombre de cèl·lules que tenim nosaltres i una vida que pot arribar als 70 anys.

Els autors de l'article ara publicat van plantejar-se fer la recerca de l'explicació que justifiqués aquest fet i per tant van investigar els índexs de càncer en diferents mamífers, especialment elefants i els mecanismes que indueixen resistència a l'aparició de càncer. Concretament van comparar les diferents respostes a ADN danyat d'elefants, de persones sanes com a control i de persones amb síndrome de Li-Fraumeni (LFS), que només tenen un dels al·lels del gen TP53 (dels dos que tenim les persones) i presenten un risc de càncer de més del 90% per absència del supressor de desenvolupament de tumors. Els elefants tenen vint còpies del gen TP53 i les persones només una còpia amb dos al·lels.

Els autors van comparar cèl·lules isolades dels diferents grups i les van exposar a radiació ionitzant i a doxorubicina. Van observar que les cèl·lules dels elefants afectades per la radiació eren destruïdes el doble que les de les persones sanes i cinc vegades les dels afectats per LFS (14.6%, 7.2%, i 2.7% respectivament). Les mostres de persones les van recollir a la Universitat d'Utah entre el juny de 2014 i el juliol de 2015. Els elefants estudiats eren tant africans com asiàtics.

Per als autors aquestes dades confirmarien la idea que és el p53 el que ofereix protecció davant el desenvolupament de càncer i que les múltiples còpies del TP53 i l'apoptosi produïda per aquest sistema davant danys a l'ADN cel·lular han permès que com a resultat de l'evolució els elefants tinguin un mecanisme per suprimir l'aparició d'alteracions cel·lulars.

Aquests resultats, si es poden repetir, representarien una aproximació al coneixement dels mecanismes relacionats amb la supressió de càncer. Els autors suggereixen que, en base als resultats observats, còpies addicionals del gen TP53 i un augment de les apoptosis influïdes pel p-53 ha permès als elefants tenir una major protecció davant del càncer.

FARMACOTERÀPIA

Medicaments més clàssics, genèrics, biotecnològics i bio-similars

P. Modamio, doctora en farmàcia, professora titular de farmàcia clínica i farmacoteràpia.
C. Fernández , doctora en farmàcia, catedràtica de farmàcia clínica i farmacoteràpia.
E. L. Mariño , Dr. en Farmàcia, Catedràtic de Farmàcia Galènica i Cap de la Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Facutat de Farmàcia. Universitat de Barcelona.

Aquesta publicació forma part de les presentacions al Congrés INFARMA 2015 a Barcelona (España) i del VI Congreso Iberoamericano de Ciencias Farmacéuticas, XLVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina Farmacología Experimental y III Congreso Sudamericano de Biofarmacia y Farmacocinética 2015, a Còrdova (Argentina).

El tema de la intercanviabilitat dels medicaments d'origen biotecnològic és de gran interès i actualitat però està afectat per imprecisions terminològiques i conceptuals que sens dubte confonen i dificulten una discussió no solament científica a nivell de recerca bàsica i aplicada sinó també aplicable a la pràctica clínica.

Així, en primer lloc hem de precisar que quan parlem de fàrmacs i de medicaments, parlem de coses diferents. El fàrmac és el principi o la substància activa que juntament amb els excipients i el procés tecnològic, es converteix en una forma farmacèutica que dóna lloc a un medicament que s'utilitzarà per una via d'administració i en permetrà l'ús correcte d'acord amb criteris científics i racionals. Aquesta asseveració de validesa amb propòsit general és especialment interessant per als medicaments d'origen biotecnològic, constituïts per fàrmacs d'origen biotecnològic. D'aquesta manera, per exemple, a la Unió Europea (UE) es pot donar el cas d'un país que fabriqui i que fins i tot exporti fàrmacs biotecnològics i que tot i així, el possible medicament biotecnològic corresponent no existeixi a la UE ja que la comercialització requereix una autorització administrativa centralitzada de la *European Medicines Agency* (EMA) vàlida en tots els països de la UE, i també a Islàndia, Liechtenstein i Noruega[1].

La major part dels fàrmacs o principis actius no són d'origen biotecnològic perquè són d'aparició més tardana, ja que no va ser fins a l'any 1982 que la *Food of Drug Administration* (FDA) dels Estats Units va aprovar la insulina humana com a primer medicament biotecnològic d'ús humà[2]. Certament, moltes de les característiques físiques, químiques, biofarmacèutiques, farmacocinètiques, farmacodinàmiques, terapèutiques, etc. dels fàrmacs més clàssics i dels biotecnològics són diferents i per això si la intercanviabilitat dels medicaments clàssics és habitual, la dels biotecnològics no sembla tan fàcil ni tan clara.

Segons el Centre Tufts per a l'estudi del desenvolupament de medicaments (2014)[3], aconseguir un medicament nou representa de mitjana uns 15 anys d'I+D i una inversió de 2.039 milions d'euros, raó per la qual resulta evident la necessitat d'un temps d'exclusivitat de comercialització per recuperar aquesta inversió i més, encara que això també s'hauria de matisar. Una vegada transcorregut aquest temps d'exclusivitat, és possible fer-ne una còpia legal. En el cas dels medicaments amb fàrmacs clàssics, aquesta còpia es coneix com a medicament genèric. Per als medicaments amb fàrmacs d'origen biotecnològic, aquesta còpia es coneix com a medicament bio-similar. Precisament és en aquest punt en què hi ha les discussions principals pel que fa a la intercanviabilitat entre el medicament biotecnològic innovador i el bio-similar, amb resultats no universalitzats ni universalitzables quant a l'aplicació en la pràctica clínica.

Els deu anys posteriors a l'aprovació del primer biotecnològic per l'FDA van ser d'escassa produc-

tivitat, tan sol es van aprovar 14 medicaments biotecnològics dels quals només un era un anticòs monoclonal, tal com mostra la taula 1[2]. Posteriorment, la incorporació de medicaments biotecnològics nous i les noves indicacions dels ja existents van fer-los augmentar exponencialment, de manera que en acabar el període d'exclusivitat en la comercialització s'ha creat un lloc per als bio-similars.

Comparats amb els d'origen biotecnològic, podem dir que els fàrmacs més clàssics tenen estructures químiques més senzilles, de menor grandària i més fàcils de copiar, són bastants plans i en general més estables. Sens dubte hi ha és diferències i podríem tractar-les amb més extensió, però quedem-nos amb aquestes i també amb el fet que els medicaments biotecnològics, tenen més punts de contaminació en el procés de fabricació industrial a part del pas del banc de cèl·lules màster al banc de cèl·lules de treball i acostumen a presentar mecanismes d'acció més complexos, a part de produir reaccions d'immunogenicitat a vegades molt importants[4].

En conseqüència, al medicament genèric se li exigeix la mateixa forma farmacèutica i igual composició qualitativa i quantitativa en substàncies medicinals que a l'innovador, referència que volem copiar i com a màxim demostrar-ne l'equivalència mitjançant els corresponents estudis de biodisponibilitat (habitualment en voluntaris sans), el que seria una fase I en assajos clínics, i en tot cas garantir l'eficàcia i la seguretat igual que la de l'innovador.

En canvi, els medicaments bio-similars no són iguals que els genèrics que tenen estructures químiques més simples i es consideren idèntics als medicaments de referència corresponents. El principi actiu d'un bio-similar i del medicament de referència corresponent és essencialment la mateixa substància biològica, si bé hi ha lleugeres diferències a causa de la complexitat de la seva naturalesa i els mètodes de producció. Igual que el medicament de referència, el bio-similar té un grau de variabilitat natural. Quan s'autoritza, es demostra que la variabilitat i les diferències entre aquest i el medicament de referència no afecten ni la seguretat ni l'eficàcia[5].

En aquest sentit, a l'EMA trobem una llista de guies científiques aplicables a tots els medicaments bio-similars[6]:

- *Guideline on similar biological medicinal products*, que descriu els principis generals que s'han d'aplicar als bio-similars inclosos en la Directiva 2001/83/CE, aplicable des de 2005. Aquesta guia ha estat modificada i des del passat 30 d'abril de 2015 ja és aplicable.
- *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*, que estableix els requisits de qualitat d'un medicament biològic que diu ser similar a un altre que ja està comercialitzat. Fa poc temps, aquesta guia ha estat modificada, ha reemplaçat la del 2005 i és aplicable des de l'1 de desembre del 2014.
- *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*, que estableix els requisits clínics i no clínics dels bio-similars. Aquesta guia també ha estat modificada, ha substituït la del 2005 i és aplicable des de l'1 de juliol del 2015.

A més, hi ha unes guies específiques aplicables a cada producte que es van afegint amb el temps i, finalment altres guies rellevants per als bio-similars entre les quals cal ressaltar la *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived medicinal products*, que actualment està en fase de revisió.

Així, atès que el medicament bio-similar no és exactament igual a l'innovador/referència, se li exigeix una sèrie d'estudis en pacients (també voluntaris) per cada dosi, via d'administració i indicació (excepte extrapolació a altres indicacions del producte de referència que es podria acceptar amb una justificació científica adequada, és a dir assajos clínics de fase III, amb especial interès sobre la immunogenicitat, que n'encareixen notablement el desenvolupament.

L'alt cost econòmic dels nous medicaments en general i dels biotecnològics en particular auguraven una bona oportunitat de negoci per als bio-similars en què els estudis que les "còpies" no s'han de fer i per la menor assumpció de riscos, malgrat que l'entrada al mercat del medicament bio-similar representa un estalvi econòmic, ja que el mateix innovador també pot reduir els preus quan ha recuperat la inversió.

Com a resum podem dir el següent:

- El setembre del 2008, l'EMA havia aprovat 11 bio-similars i un havia estat rebutjat.
- El gener del 2012, se n'havien aprovat 14, però un havia estat retirat. Només en quedaven 13.
- Al març del 2015, un havia estat rebutjat i dos havien estat retirats.
- El total de bio-similars aprovats des del 9 de juny del 2010 i fins al 25 de març del 2015 va ser de 7.
- El total de bio-similars aprovats a 25 de març del 2015 des del 12 d'abril del 2006 va ser de 19.

En conseqüència, en nou anys només s'havien aprovat 19 medicaments bio-similars i tan sol dos corresponents a un anticòs monoclonal (2013), l'infliximab per tractar l'artritis reumatoide, la malaltia de Crohn, la colitis ulcerosa, l'espondilitis anquilosant, l'artritis psoriàsica i la psoriasi, amb el nom de Inflectra® i Remsima® que es van comercialitzar a Espanya el 2015. Altres autoritzats i també comercialitzats posteriorment a l'Estat espanyol són: Accofil® (filgratim, 2015), Abasaglar (insulina glargina, 2015) i Bemfola® (folitropina alfa, 2014), que s'afegiren a Omnitrope® (somatropina, 2007), Binocrit® (epoetina alfa, 2008), Retacrit® (epoetina zeta, 2008), Ratiograstrim® (filgrastim, 2009) i Zarzio® (filgrastim, 2009), que ja s'havien comercialitzat abans.

Els Estats Units han adoptat una política més conservadora quant a l'aprovació dels bio-similars que l'aplicada a la UE. Així, la FDA no va aprovar fins al 6 de març de 2015 el Zarxio® (filgrastim-sndz), que és el primer producte bio-similar que s'aprova als Estats Units. Zarxio®, fabricat per Sandoz, GmbH., és bio-similar al Neupogen® (filgrastim) fabricat per Amgen Inc., que va ser aprovat inicialment el 1991. Zarxio® està aprovat per a les mateixes indicacions

Taula 1. Llista dels medicaments biotecnològics ordenats segons la data de primera autorització,per la FDA[2]

Nom genèric	Laboratori farmacèutic	Àrea terapèutica
Proteïnes recombinants		
Insulina humana	Lilly	Diabetis mellitus insulinodepenent, 1982
Hormona de creixement humà	Genentech	Deficiència de l'hormona del creixement en nens, 1985
Vacuna de l'hepatitis B	SmithKline Beecham i MSD	Profilaxi de l'hepatitis B, 1986
Interferó alfa-2a	Hoffman La Roche	Tricoleucèmia, 1986 Sarcoma de Kaposi associat a la SIDA, 1988
Interferó alfa-2b	Schering-Plogh	Tricoleucèmia, 1986 Sarcoma de Kaposi associat a la SIDA, 1988 Hepatitis C, 1991 Hepatitis B, 1992
Alteplasa	Genentech	Infart agut de miocardi, 1987 Embolisme pulmonar, 1990
Epoetina alfa	Amgen i Orto Biotech	Anèmies associades a la insuficiència renal crònica, 1989 Anèmia en pacients amb SIDA, 1991 Anèmia en pacients amb càncer sotmesos a quimioterà-pia, 1993
Interferó gamma-1b	Genentech	Granulomatosi crònica, 1990
Filgrastim	Amgen	Neutropènia en pacients tractats amb quimioteràpia, 1991
Sargramostim	Immunex i Heochst-Rousel	Recuperació hematopoètica després d'un trasplantament de medul·la òssia, 1991
Anticossos monoclonals		
Muromonab-CD3	Ortho Biotech	Rebuig agut en el trasplantament renal, 1986

que el Neupogen®, i pot ser prescrit per un professional mèdic a[7]:

- pacients amb càncer que reben quimioteràpia mielosupressora,
- pacients amb leucèmia mieloide aguda que reben quimioteràpia d'inducció o de consolidació,
- pacients amb càncer que se sotmeten a un trasplantament de medul·la òssia,
- pacients que donen i reben tractament autòleg de cèl·lules progenitores de sang perifèrica i
- pacients amb neutropènia crònica greu.

Entre les qüestions no del tot resoltes tenim, la de la intercanviabilitat entre l'innovador i el bio-similar. La legislació espanyola estableix que "els medicaments biològics no es poden substituir en l'acte de la dispensació sense l'autorització expressa del metge prescriptor"[8]. Aquest és un tema que suscita fortes polèmiques, algunes vegades per possibles motivacions bastant allunyades de la ciència i de no fàcil explicitació, sovint per interessos oposats i de molt diversa índole.

Hi ha un comunicat de la *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*[9] que configura una postura que sembla molt raonable i molt pròpia de les peculiaritats de l'entorn hospitalari en la gestió dels medicaments: la regulació existent i el paper previst normativament per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica en la introducció de nous medicaments en l'arsenal terapèutic disponible.

Encara que òbviament el tema no acaba aquí i donarà per bastant més, hi ha realitats molt diferents ja que creiem que no és el mateix optar per un (innovador) o un altre medicament (bio-similar) al principi d'un tractament que canviar-lo a un pacient que ja és tractat amb un i amb èxit. En qualsevol cas, pensem que també caldria tenir en compte no solament l'opinió dels professionals sinó també la dels pacients, sense que això comporti descarregar la responsabilitat d'aquells a l'hora d'establir correctament la millor de les possibles solucions terapèutiques.

Per acabar, una apunt d'una situació que pensem que és bastant probable. Si considerem no ja el canvi en si, sinó la velocitat del canvi, la innovació en general i tots els avanços que es produeixen, especialment en biotecnologia, ningú no pot assegurar que els nous fàrmacs biotecnològics que donaran lloc a nous medicaments bio-similars no siguin superiors (en eficàcia, efectivitat i/o seguretat) als que inicialment van ser inclosos anys enrere en terapèutica i, en conseqüència, molt probablement haguem de començar a pensar, debatre i tenir en compte els nous supra/super bio-similars.

BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency (EMA). Central authorisation of medicines. [01/10/2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47
2. Mariño EL, Modamio P, Lastra CF. Biotecnología Farmacéutica: medicamentos y evolución de su aplicación en la práctica clínica. Industria Farmacéutica. 2004; 114: 33-44.
3. Tufts Center for the Study of Drug Development. PR Tufts CSDD 2014 Cost Study. [01/10/2015]. Disponible a: http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study
4. Jódar R, Perayre M. Biosimilars. Butll Inf Ter. 2008; 20 (8): 43-48
5. European Medicines Agency (EMA). Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares). [01/10/2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
6. European Medicines Agency (EMA). Human regulatory. Scientific guidelines. Multidisciplinary: Biosimilar. [01/10/2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
7. U.S. Food of Drug Administratrion (FDA). News & Events. FDA News Release: FDA approves first biosimilar product Zarxio. [01/10/2015]. Disponible a: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm436648.htm
8. Orden SCO 2874/2007 de 28 de septiembre por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a las posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 del Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 239 de 5 de octubre de 2007.
9. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Posicionamiento biosimilares SEFH. [01/10/2015]. Disponible a: http://www.sefh.es/fichadjuntos/Posicionamiento_Biosimilares_SEFH_VF.pdf

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Fitxes de recomanacions dietètiques en la diarrea i el restrenyiment

I. Puigdueta, farmacèutica, màster en alimentació i nutrició humana per la UB Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.
A. Paré, farmacèutica i dietista-nutricionista, màster en alimentació i nutrició, especialitzada en formació i assessorament, Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.

Continuant les recomanacions dietètiques per a diferents patologies i situacions fisiològiques a la farmàcia comunitària que podem trobar en format de fitxes publicades a la web dels col·legiats (BBS), en aquest article presentem l'abordatge de la diarrea i el restrenyiment, dos símptomes de gran prevalença i consulta freqüent al farmacèutic.

DIARREA

La diarrea es defineix com un símptoma que es caracteritza per un augment de deposicions juntament amb una disminució en la consistència de les femtes. A causa de la gran variabilitat individual del ritme deposicional en individus sans és difícil establir un criteri uniforme de diarrea. Es considera patològic un pes fecal superior a 225g/dia un 70% del qual sigui aigua.

Una síndrome diarreica es pot originar en el tub digestiu a partir de tres alteracions: 1) de l'absorció, per lesió de la superfície absortiva (síndrome de malabsorció) o per defectes de la digestió intraluminal de diferents nutrients (síndrome de maldigestió), 2) de la secreció per lesió inflamatòria/infecciosa de la mucosa o per defectes del pas de nutrients a la circulació una vegada absorbits i 3) de la motilitat del tub digestiu per lesió intrínseca o per trastorn sistèmic.

Segons el *mecanisme fisiopatològic* que l'origina, la diarrea es classifica en:

Exsudativa. Per lesió de la mucosa amb alteració de l'absorció. Diarrea amb gran exsudat de sang, moc i pus. (Infecciosa: bacteriana o de paràsits, malaltia inflamatòria intestinal, colitis ulcerosa, Crohn).

Osmòtica. Amb presència de soluts no absorbibles somàticament actius al llum intestinal. Diarrea per mala digestió (intolerància a la lactosa, insuficiència pancreàtica o hepàtica), per malabsorció de nutrients o per fàrmacs (abús de laxants osmòtics, antihipertensius, colinèrgics, antineoplàstics, digoxina, quinidina).

Secretora. Per increment de la secreció d'aigua i electròlits. Diarrea de gran volum que no millora amb el dejuni (microorganismes, excés de laxants irritants, diarrea secundària a tumors endocrins).

Per alteració de la motilitat: És deguda a processos intrínsecs o sistèmics que alteren la motilitat del tub digestiu (estrès, problemes neurològics, còlon irritable).

Diarrea factícia, per abús de laxants o per addicció a l'aigua (potomania).

Segons la duració, la diarrea es classifica en:

Aguda d'aparició sobtada i evacuacions freqüents en un individu prèviament sa, amb una durada que acostuma a ser inferior a dues setmanes. Pot ser

- Infecciosa, d'origen dietètic com la toxiinfecció alimentària, que és la causa més corrent de la diarrea aguda. Als països industrialitzats els bacteris patògens més freqüents transmesos per els aliments o l'aigua són:

  Transmesos per aliments: Salmonel·la, Clostridium perfringens, Staphilococus aureus, Escherichia coli I Shigella

  Transmesos per l'aigua de beguda: Giardia Lamblia, Campilobacter, Shigella i Salmonella

La *diarrea produïda per virus* com el rotavirus és la més freqüent en nens. El parvovirus tipus Norwalk és el principal responsable de les diarrees virals en els adults.

- *Per canvis en la flora intestinal com la diarrea del viatger* que sovint afecta turistes que viatgen a països generalment amb climes càlids i

sanitàriament pobres, per una alteració de la flora intestinal a causa de l'exposició a traves de menjar i beguda a una població bacteriana totalment diferent a l'habitual. El principal causant sol ser Escherichia coli enterotoxigènica

-*Diarrea induïda per fàrmacs.* És un efecte secundari d'aquests, entre els fàrmacs podem destacar: antibiòtics, laxants catàrtics, antiadrenèrgics, antihipertensius com metildopa i reserpina.

Diarrea crònica, amb episodis diarreics persistents o recurrents amb anorèxia i pèrdua de pes, amb una durada de més de dues setmanes. És causada per defectes en l'absorció o en la digestió de certs nutrients a causa d'intoleràncies (a lactosa, gluten), al·lèrgies alimentàries o determinades malalties (malaltia inflamatòria intestinal, malaltia de Chron, colitis ulcerosa, còlon irritable, etc.)

Taula 1. Tractament de la diarrea

Objectius
-Prevenir les pèrdues excessives d'aigua, electròlits i les alteracions de l'equilibri àcid-bàsic. -Millorar els símptomes. -En cas de diarrea crònica mantenir un bon estat nutricional.
Tractament
-Reposició de les pèrdues electrolítiques. -Dieta adequada (astringent). -Tractament farmacològic (si cal).

Tractament dietètic de la diarrea

En cas de diarrea aguda cal prevenir la deshidratació i la pèrdua de minerals, que pot ser especialment greu si es tracta de nens o persones grans.

Hidratar. La principal mesura terapèutica sigui quina sigui l'etiologia de la diarrea és la correcta reposició de líquids i electròlits perduts per evitar una possible deshidratació. Normalment, aquesta rehidratació

Taula 2: Solució recomanada per l'OMS i preparació aproximada

Clorur sòdic	3,5 g (90mm/l Na+)	½ cull. cafè
Bicarbonat sòdic	2,5 g (30mm/l HCO-3)	½ cull. cafè
Clorur potàssic	1,5 g (20mm/l K+)	¼ cull. cafè
Glucosa	20,0 g (111mm/l)	2 cull. soperes de sucre
Aigua potable	1,0 litre	1,0 litre

Aliments aconsellats. Dieta astringent rigorosa	**Dieta líquida** Cal beure líquids abundants a petits glops: aigua, aigua amb llimona, aigua d'arròs o de pastanaga, aigua amb sals minerals i glucosa o infusions com el te, la camamilla o el poniol. **Progressivament, cal introduir una dieta astringent baixa en greixos i fibra i, sense lactosa.** Cal introduir aliments com: poma ratllada o al forn, plátan madur, codonyat, pa torrat, arròs, pasta de sopa, brou vegetal, pastanaga bullida, pernil cuit i peix bullit. No hem de prendre llet ni derivats. En principi, tampoc iogurt fins que la diarrea millori.
Aliments aconsellats. Dieta astringent moderada	**De manera progressiva introduirem més varietat d'aliments.** Carbohidrats: pasta de sopa, sémola, tapioca, arròs, pa, pa torrat i patates bullides. Proteïnes: pollastre, carn magre, peix blanc, ou passat per aigua, truita amb poc oli, pernil cuit, etc. Vitamines: pastanaga, puré de verdures, plátan, poma i pera. Greixos: oli d'oliva. Minerals: iogurt i formatge.
Aliments desaconsellats	Irritants de la mucosa: fruites àcides, condiments picants, vinagre i extractes de carn. Cal evitar l'excés de sal i els aliments salats. Estimulants del peristaltisme intestinal: café, xocolata, begudes ensucrades i begudes alcohòliques. Fibra: pa i cereals integrals, verdures crues i llegums. Excés de greixos: carns greixoses, xarcuteria, foie gras, patés, vísceres i peix blau. No introduir la llet sencera fins que la diarrea estigui controlada.

Figura 1. Fitxa de Dieta en cas de diarrea

- En les primeres 6-24 hores pot ser convenient **dieta absoluta i beure líquid**.
- **Introduir progressivament els diversos aliments** segons la millora de la simptomatologia i la tolerància individual.
- No introduir els nous aliments de manera ràpida.
- Fraccionar la ingesta en **àpats freqüents i de poc volum** (5-6 al dia) per disminuir el peristaltisme.
- Abans de passar a una alimentació normal **cal provar la tolerància als làctics**. Si hi ha intolerància cal suprimir o reduir la lactosa.
- Encara que la dieta en la diarrea aguda sigui insuficient en energia i nutrients, no serà necessària la suplementació si és de curta durada (≤ 5dies)
- En període de convalescència **és convenient no prendre begudes ensucrades**. Per la seva hiperosmolaritat incrementen la pèrdua d'aigua i electròlits.
- Utilitzar **tècniques culinàries senzilles que afegeixin poc greix** com: vapor o bullit, forn, papillota i planxa quan ja hi ha millora.
- Evitar fregits, estofats i guisats.
- Acabar la dieta moderadament restrictiva massa aviat pot comportar una recaiguda o una persistència de la diarrea.
- Si la diarrea és causada per un aliment en particular (ex: gluten) cal excloure'l de la dieta.

Figura 1. Consells generals

Esmorzar	Te o camamilla 2 torrades de pa (20 g) Pernil cuit (25 g) Iogurt
Dinar	Arròs bullit o patates bullides Pollastre bullit Poma bullida
Berenar	Pa torrat amb codony 1 infusió
Sopar	Sopa de fideus fins amb brou vegetal Peix blanc bullit Compota de poma

- Preparació de:

Sèrum cassola
Afegir a 1 litre d'aigua dues cullerades de sucre (20 g), mitja culleradeta de sal, mitja culleradeta de bicarbonat i una tassa de suc de llimona.

Aigua d'arròs o pastanaga
Bullir un grapat d'arròs o pastanagues en 1 litre d'aigua durant ½ hora. Després, colar el líquid, afegir aigua fins arribar al litre i deixar-ho refredar.

Figura 1. Exemple de menú per a un dia

s'efectuarà per via oral, mitjançant l'administració d'aigua amb sals, infusions amb sucre, refrescos sense cafeïna, sucs de fruita o begudes per a esportistes. La rehidratació oral més adequada és la solució recomanada per l'OMS.

Dieta astringent, progressiva, fraccionada, de poc volum, ni freda ni calenta.

No donar per acabada la dieta restrictiva massa aviat i vigilar la ingesta de llet, de cafè o suc de taronja, i també el volum d'aliments.

En cas de diarrea crònica (per causes diverses) amb important pèrdua de pes es recomana una dieta rica en proteïnes i pobre en greixos. Si hi ha pèrdua de zinc cal suplementar-lo per evitar més cronificació i en cas de anèmia ferropènica o megaloblàstica caldrà aportar ferro o àcid fòlic i vitamines.

> **"El tractament dietètic juga un paper molt important no només en la prevenció sinó també en la millora del restrenyiment."**

Els probiòtics poden modificar la resposta immunològica de l'intestí. Estan indicats en la síndrome de l'intestí irritable, en la malaltia inflamatòria intestinal i en la diarrea associada a antibiòtics. Poden ser útils en la diarrea persistent (> 14 dies) en nens.

La figura 1 detalla les recomanacions dietètiques i una llista concreta dels consells que com a farmacèutics podem donar a la població des de la farmàcia comunitària.

RESTRENYIMENT

El restrenyiment és un símptoma que consisteix en la reducció de la freqüència i del pes de les deposicions que acostumen a tenir una consistència dura que en dificulta l'evacuació. Segons l'Organització Mundial de Gastroenterologia, pacients diferents tenen percepcions diferents del restrenyiment. Alguns pacients el descriuen com un esforç excessiu per defecar (52%), mentre que d'altres parlen de deposicions dures (44%), de la impossibilitat de defecar quan es desitja (34%) o bé de la disminució de la freqüència de les deposicions setmanals (33%). En una població general sana, la freqüència normal de les deposicions oscil·la entre tres per setmana i tres diàries, que s'expulsen sense dificultat en la majoria de casos.

Des del punt de vista clínic es considera que hi ha restrenyiment si els pacients que no prenen laxants presenten com a mínim dos dels punts següents en un període de 12 setmanes i en els últims 12 mesos (Criteris ROMA-III):

- Menys de tres deposicions per setmana.
- Defecació dura en més del 25% de les deposicions.
- Sensació d'evacuació incompleta en més del 25% de les deposicions.
- Esforç excessiu en més del 25% de les deposicions.
- La necessitat de manipulació digital per facilitar l'evacuació.

La prevalença europea varia entre el 2% i el 27% i a Espanya la prevalença autodeclarada és d'un 29,5%. El restrenyiment és més freqüent en dones que en homes i s'accentua amb l'edat, sobretot a partir del 65 anys. També s'associa a un estil de vida sedentari, nivell socioeconòmic baix, embaràs, viatges, situacions d'estrès i malalties que alteren la motilitat gastrointestinal tals com la malaltia per reflux gastroesofàgic, la síndrome de colon irritable i la dispèpsia funcional.

Taula 3. Fàrmacs que poden ocasionar restrenyiment
Anticolinèrgics: neurolèptics, antiparkinsonians
Antidepressius
Anticonvulsivants
Antiàcis: hidròxid d'alumini, carbonat de calci.
Antihipertensius: antagonistes del calci, hidralazina, metildopa
Antihistamínics
AINE
Derivats de la vinca
Diürètics
Opiacis
Colestiramina
Suplements de ferro o calci

Les causes del restrenyiment poden ser moltes, les més comunes són: poc consum d'aliments rics en fibra, poca ingesta de líquids, sedentarisme, debilitat dels músculs de la paret abdominal i del sòl pelvià que intervenen en la defecació, predisposició genètica, edat, malalties anorectals que provoquen defecacions doloroses i comporten evitar tot moviment intestinal i determinats fàrmacs (taula 3).

En qualsevol dels casos el tractament del restrenyiment ha de ser etiològic, és a dir en funció de la causa que l'origina, i el tractament dietètic juga un paper molt important no només en la prevenció sinó també en la millora del símptoma.

Tractament dietètic del restrenyiment

La principal causa dietètica relacionada amb el restrenyiment és una ingesta baixa d'aliments d'origen vegetal i, per tant, de fibra dietètica. La fibra participa en l'increment del volum i la viscositat del contingut intestinal i afavoreix la fermentació en l'intestí gros amb la formació d'àcids grassos de cadena curta i gasos que contribueixen a l'acceleració del trànsit.

Es recomana una ingesta de fibra d'entre 25 i 30 g al dia, o bé 14 g per 1.000 kcal., dels quals la relació fibra insoluble i fibra soluble ha de ser de 3/1.

En els nens es recomana una ingesta diària de fibra segons l'edat seguint la fórmula edat +5, és a dir, a un nen de 7 anys la ingesta recomanada de fibra serà de 7+5=12 g al dia.

Les recomanacions següents les trobareu de forma resumida a la fitxa 'Alimentació contra el restrenyiment' de la BBS (figura 2):

- La fibra dietètica està en cereals integrals, verdura, fruita i hortalisses, llegum i fruita seca.
- Cal menjar fruita i verdura cinc cops al dia, crua o cuita. Escollir fruita com taronges, kiwis, peres i prunes, també la fruita dessecada com panses i orellanes, i evitar el codony i el plàtan. Pel que fa als sucs naturals és molt millor menjar la peça sencera enlloc de liquar-la, així es pren també tota la fibra.
- Menjar llegum tres cops per setmana. Si provo-

Introducció

L'estrenyiment és una situació aguda o crònica, en la que l'evacuació intestinal disminueix la seva freqüència habitual o les femtes tenen una consistència seca i dura que dificulta la seva evacuació.

Parlem d'estrenyiment quan hi ha dificultat per defecar en més d'un 25% de les vegades i/o es realitzen menys de tres deposicions setmanals.

L'estrenyiment pot ser agut o crònic i les causes més freqüents són:

- modificacions dels hàbits,
- factors alimentaris,
- sedentarisme,
- repressió del reflex natural de defecació,
- ús continuat de laxants,
- espasmes de colon,
- problemes rectals,
- consum de determinats tipus de medicaments com la codeïna i derivats, sals de ferro, calci i alumini, diurètics, laxants, IMAO i relaxants musculars.

El tractament de l'estrenyiment va lligat al consum adequat de fibra dietètica.

Tipus de fibra

- *Fibra insoluble*. És la fracció majoritària que s'excreta intacta, retè poca aigua però té un marcat efecte laxant.
- *Fibra soluble*. Retè molta aigua i augmenta la viscositat gastrointestinal. És fermentada per les bacteriès de la flora intestinal ajudant a millorar-la (efecte prebiòtic).

S'aconsella prendre entre 25 i 30 g de fibra al dia amb una proporció de 3/1 de fibra insoluble/soluble.

Aliments aconsellats

- **Fibra**
  Cereals preferentment integrals que són rics en fibra insoluble.
- **Llegums**
  Mongetes vermelles, blanques, llentes i cigrons.
- **Fruits secs**
  Nous, ametlles, figues seques i prunes seques.
- **Fruites**
  Pera amb pell, taronges, magrana, kiwi ,maduixes i poma amb pell.
- **Verdures i hortalisses**
  Carxofes, espàrrecs, pèsols, espinacs, bledes, mongeta tendra, patates, pastanaga i col.
- **Aigua**
  Cal prendre'n entre 6 i 8 gots al dia. Pot ser en forma de caldo, infusió, suc o gelatina.
- **Probiòtics**
  Iogurt i altres llets fermentades.
- **Oli**
  Preferentment d'oliva i cru.

Aliments desaconsellats

- Compota de codony.
- Arròs blanc bullit.
- Pastanaga.
- Plàtan madur.

Consells per prevenir i gestionar l'estrenyiment

- Dieta rica en fibra
- Evitar el sedentarisme
- Beure aigua en quantitat suficient.
- Afavorir hàbits horaris i dedicar temps suficient.
- No consumir laxants habitualment.
- Menjar en quantitat suficient.
- Prendre mesures si s'inicia un tractament amb medicaments que afavoreixen l'estrenyiment.
- Augmentar els estímuls tèrmics amb la ingesta de líquids freds en dejú o abans dels àpats.
- Tractar qualsevol patologia que dificulti l'evacuació.
- Consumir probiòtics per tal de mantenir la flora bacteriana.

Figura 2. Fitxa d'alimentació contra el restrenyiment

ca flatulències provar de triturar-los en forma de puré.

- Escollir preferentment els cereals integrals (en forma de pa, arròs, pasta, cereals per esmorzar).
- Els suplements de fibra com el psyllium o el segó de blat incrementen la freqüència de les deposicions i disminueixen la consistència de les femtes.
- Augmentar el consum d'aliments rics en inulina i oligosacàrids, un tipus de fibra prebiòtica que es troba en cebes, alls, espàrrecs, porros i carxofes i que afavoreix el creixement dels bífidus-bacteris intestinals.
- Incrementar la ingesta de líquid, preferentment en forma d'aigua però també en sopes, gelatines i infusions. El te conté tanins que actuen com a astringents i pot afavorir el restrenyiment, raó per la qual caldrà evitar-ne el consum.
- L'ús de probiòtics ha demostrat tant en població sana com en aquella que té restrenyiment crònic, augmentar la freqüència de les deposicions, disminuir el temps de trànsit intestinal i la consistència de les femtes.

En augmentar l'aportació de fibra a la dieta cal fer-ho lentament i de forma progressiva per evitar flatulències i malestar intestinal.

> **"En augmentar l'aportació de fibra a la dieta cal fer-ho lentament i de forma progressiva per evitar flatulències i malestar intestinal."**

Altres recomanacions sobre hàbits i estil de vida

- Menjar de forma ordenada en un ambient tranquil i sense interferències, respectant els horaris i sense saltar-se àpats.
- Mastegar bé i menjar a poc a poc, recordar que la digestió comença a la boca quan els aliments es barregen amb la saliva.
- Practicar exercici físic de forma regular, ajuda a enfortir els músculs de la paret abdominal i a millorar l'avançament i l'expulsió de femtes.
- Reeducar l'hàbit d'evacuació intestinal, defecar després dels àpats, particularment als matins, quan la motilitat del còlon és més elevada.

En cas que el restrenyiment aparegui sense causa evident, es detecti presència de sang en femta, pèrdua de pes inexplicable, dolor abdominal i ús continuat de laxants és aconsellable anar al metge.

Totes les fitxes sobre consells nutricionals i els corresponents menús es poden descarregar entrant a la BBS del Col·legi, apartat Vocalies i grups i clicant sobre la icona de les tres ratlles, Vocalia Alimentació i Nutrició.

BIBLIOGRAFIA

1. Salas J, Bonada A, Trallero R, Salo ME. Nutrición y dietética clínica. Barcelona: Masson; 2006
2. Muñoz M., Aranceta J. Garcia-jalon I. Nutrición aplicada i dietoterapia. Pamplona EUNSA 1999
3. Clapes J coordinador. Curso alimentación saludable y dietas terapéuticas. Formación médica continuada en atención primaria FMC, vol. 13. 2006.
4. Guia clínica sobre la diarrea crònica en atenció primaria publicada per Fisterra i revisada el maig de 2011. Disponible a http://www.fisterra.com/guias-clinicas/diarrea-cronica/
5. Guia clínica sobre el restrenyiment en atenció primària publicada a Fisterra i revisada l'abril de 2012. Disponible a http://www.fisterra.com/guias-clinicas/estrenimiento/
6. Guía de la Organización Mundial de Gastroenterología. Estreñimiento: una perspectiva mundial, noviembre 2010. Diponible a http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/constipation
7. Garrigues V, Gálvez 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 Epidemiol. 2004;159(5):520-6.
8. Garriges V, Mas P, Mora F, Mínguez M. Guía práctica de actualización diagnóstico-terapéutica en estreñimiento crónico. Fundación Española del Aparato digestivo. 2013.
9. Suares NC, Ford AC. Systematic review; the effects of fibre in the management of chronic idiopatic constipation. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:895-901.
10. Manzano C, Estupiñán E, Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. Rev Chil Nutr Vol. 2012;39(1): 98-110.

Publica el teu treball a CIRCULAR FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi

NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

- Els treballs han de ser inèdits i només s'acceptaran per raons d'especial interès articles publicats anteriorment
  Si el treball ha estat exposat parcial o totalment en un Congrés, Simposi o Reunió científica s'ha d'indicar i el Consell de Redacció decidirà la seva publicació. Haurà de constar el nom i data de celebració.
- Els treballs hauran d'estar escrits en català
- Els treballs es presentaran per via electrònica a mgomez@cofb.net en un document de text tipus word.
- La lletra del text haurà de ser "Arial", mida 12 cpi amb interlineat de 1,5 espais. L'extensió màxima recomanada serà de 6 folis.
- Els autors hauran de presentar en fulls diferenciats les dades següents:

Pàgina primera:

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cadascun dels autors indicant els títols acadèmics o professionals que vulguin que surtin publicats.
  Les dades de contacte, com telèfon, fax, e-mail per poder localitzar-los, diferenciant el nom i localització de l'autor a qui dirigir-se per correccions de galerades.

Pàgina de text:

- Es presentarà amb la numeració correlativa de les pàgines.
- Taules i figures:
  Les taules i figures s'han de presentar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme entre elles.
  S'accepten fotografies per una millor comprensió de l'article.

Bibliografia:

- La bibliografia anirà al final de l'article, s'inclourà en l'ordre que se citi en el treball i numerada, seguint les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) per exemple:
  - **Article estàndard**
    Autor/s. Títol de l'article. Abreujament de la revista. Any; volum (número):pàg inicial-pàg final. 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.
  - **Capitol d'un llibre**
    Autor/s del capítol. En: Director/Coordinador/Editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació: Editorial; any. Pàg inicial i final del capítul. Mehta SJ. Dolor abdominal. En Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
  - **Article de revista a Internet**
    Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista en Internet] any [data consulta]; volum (número):[extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet] 2003 septembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponble en: http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html
  - **Part d'una pàgina o Web**
    Títol de la pàgina [seu Web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [número de pàgines o pantalles]. Adreça electrònica. American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Officce of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible en: http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html
- Els treballs tramesos als autors per a la revisió de galerades han de ser retornats en un termini d'una setmana.
- El Consell de redacció es reserva el dret a no acceptar els treballs que no consideri apropiats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.

CIRCULAR

FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

Henri-Edmond Canonne

(Saint-Amand-les-Eaux, 1867 – ?, 1961)

El personatge. No hi ha moltes dades de la seva biografia. Se sap que la seva primera muller morí de tuberculosi als 22 anys, fet que marcaria el seu interès per la lluita contra aquesta malaltia, la higiene i la salut pública, i també que l'any 1907 es va fer construir el *Château d'Hennemon* (Ille de France) per l'arquitecte Duchampt. Aquesta edificació, avui monument protegit, destaca per la història passada que té (antiga església destruïda pel Príncep Negre) i pel eclecticisme que presenta, mescla de diferents estils. Per altra banda, l'èxit dels negocis va permetre a Cannone reunir una important col·lecció d'obres d'art amb obres de Monet, Renoir, Cézanne, etc.

El farmacèutic. Amb oficina de farmàcia a Lilla, el 1889 es traslladà a París per obrir un establiment nou a Réamur, 49, una localització estratègica, al davant mateix d'uns grans magatzems de Jean-Louis-Félix Potin (pioner de les grans superfícies de distribució). Les seves dots de comerciant (tenia en estoc fins a 175 marques d'aigua mineral diferents!) li permeteren obtenir un gran èxit comercial que va comportar l'adquisició de tres grans immobles en aquella mateixa ubicació.

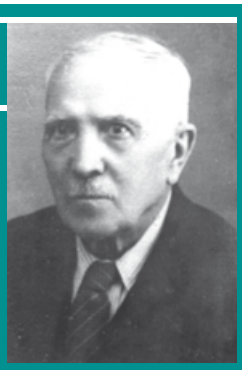
La innovació. De caràcter emprenedor (el 1911, va rebre la Legió d'Honor per aquest motiu) i amb gran capacitat de gestió, a principis del segle XX (1903 o 1904) va inventar les conegudes pastilles Valda, destinades a tractar el mal de gola i les afeccions pulmonars. En la composició hi figuren el mentol (menta), l'eucaliptol (eucaliptus), el timol (farigola), el guaiacol (fusta de "palosanto" o de guaiac) i el terpinol (pi de les Landes), incorporats a una base de goma aràbiga que facilita alliberament progressiu d'aquests components. Pioner del màrqueting modern, el gran èxit comercial del producte es va deure, sens dubte, a la publicitat: així, el 1910 es va inventar el personatge del Dr. Valda, denominació sobre la qual hi ha diferents hipòtesis quant a l'origen (contracció de *valetudo* (salut) i dare (donar), anagrama del carrer de Paris en què Cannone venia els seus productes (*Rue de Daval*) o en homenatge al nom d'una amiga). Personatges populars de l'època recomanaven les pastilles i fins i tot Saint-Exupéry va il·lustrar un dibuix publicitari del producte. La seva filosofia comercial fou: *"Vendre bon pour vendre beaucoup. Vendre beaucoup pour vendre bon marché»*. L'èxit comercial fou enorme i el 1910 va inaugurar una fàbrica a la rue Vilehadouin i uns anys més tard (1920), una altra al bulevard Bourdon (Etablissements Pastival).

Per saber-ne més. http://www.lemonde.fr/idees/article/2012/02/27/la-mine-des-pastilles-vertes-valda-d-henri-canonne_1648698_3232.html#TvGrhkI5X4O8C3rY.99

J. Boatella, Universitat de Barcelona

Joan Prat i Llobet

(Igualada, 1863- 1948)



El personatge. Va néixer a Igualada, el 10 de desembre de 1863. Era fill de Bonaventura Prat, fabricant, i de Dolors Llobet. Un germà, Jesús, també farmacèutic, tingué farmàcia al carrer Borrell, 133, de Barcelona, en la qual treballà Bonaventura, l'altre germà. Es casà el 9 de desembre de 1916 amb Assumpció Poch. Morí el 13 de febrer de 1948 a l'edat de 83 anys vidu i sense fills, instituï hereu universal el seu germà Jesús.

Afeccionat a la fotografia, fou considerat el primer reporter gràfic a Igualada. Autor de diversos reportatges d'àmbit local (III Centenari del Sant Crist i Centenari de la batalla del Bruc), elaborà una col·lecció d'autocroms sobre temes igualadins. Amant de la cultura i de la història local, cedí el material fotogràfic a l'Arxiu Fotogràfic Municipal i participà activament en la campanya de recollida de material per al Museu de la ciutat.

El farmacèutic. Obtingué el títol de farmacèutic el 8 d'abril de 1889. A finals de l'any 1890 fundà la farmàcia La Creu. Registrà el títol a la subdelegació de Sanitat del partit judicial d'Igualada, el 13 de gener de 1891 i ingressà al Col·legi de Farmacèutics de la província de Barcelona el 9 de març de 1899.

L'any 1927 arrendà la farmàcia a Josep M. Cortada de Solo, que la regentà fins al 1954. L'any 1936 el va contractar Mercedes Bosch, vídua de Manuel Bausili, per regentar la farmàcia Bausili. Subministrà medicaments a l'hospital d'Igualada en diferents èpoques i era l'administrador de l'hospital quan es va inaugurar la farmàcia el gener de 1947.

Afeccionat als estudis botànics, es dedicà a l'estudi de les plantes i les seves propietats. Féu entrega d'un *Herbari dels voltants d'Igualada*, anomenat *Herbari Escarré de Valls*, al Centre d'Estudis Comarcals d'Igualada a finals de la dècada dels 40. Redactà un breviari de tres toms, amb alguns temes sobre botànica, farmàcia i medicina: *"Metges i malalts"*, *"Medicina"*, *"Botànica aplicada"*, *"Remei contra la ràbia"*, *"Tètanus"*, *"Càncer"*, ...

La innovació. Instal·là un laboratori fotogràfic a la farmàcia i fou un dels primers que aplicà l'art del daguerre a Igualada. Creà el procediment IRIS (marca registrada el 4 d'abril de 1900) per aplicar el color a la fotografia. Es basava en la combinació de tres colors: vermell, groc i blanc i es caracteritzava per la qualitat, la simplicitat, la fàcil execució i el baix cost. Es podia aplicar a tot tipus de fotografies (retrats i paisatges), materials (paper albuminat, aristotípic, platí, gelatina-bromur), suports (seda, fusta, marfil, porcellana, vidre), tècniques (positius per transparència, proves estereoscòpiques, …) i a la producció de miniatures fotogràfiques sense vidre i fotominiatures d'un vidre convex. Preparava uns estoigs amb el blanc, els tres colors, brotxa, pinzells, vernís, platets de porcellana i altres accessoris. Per explicar el procediment amb detall edità el manual *"Instrucción para la aplicación de los colores a la fotografía por el procedimiento IRIS"*, que es publicà l'any 1901.

Per saber-ne més. Carner Borràs, Antoni. La fotografía en Igualada: los primeros aficionados igualadinos. Boletín de la Agrupación Fotográfica de Igualada. Igualada, 1945, núm. 45. ACAN, Fons Prat Llobet

RM Parés, SCHF i CECI

VADEMECUM CULTURAL

XAVIER GOSÉ
Il·lustrador de la modernitat

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Fins al 20 de març de 2016, podem visitar al Museu Nacional d'Art de Catalunya la magnífica mostra d'un dels il·lustradors catalans més significatius i internacionals del segle XX, Xavier Gosé (1876, Alcalá de Henares, Madrid – 1915, Lleida), conegut arreu del món per ser el cronista del París de *la Belle Époque*.

El MNAC i el Museu d'Art Jaume Morera de Lleida, els organitzadors, han fet coincidir aquestes dates expositives amb la data eb què es compleixen cent anys de la mort de l'artista.

Més de 300 obres, entre pintures, dibuixos, revistes, il·lustracions, provinents dels dos museus i de col·leccions privades, s'exposen als diversos àmbits del Museu i documenten el visitant de les distintes etapes de la carrera de Gosé, les seves múltiples facetes creatives, des dels inicis al taller del mestre Lluís Pellicer, reconegut il·lustrador, passant per la Barcelona modernista dels Quatre Gats, fins al París del 1900.

Xavier Gosé, es forma a l'Escola de la Llotja a Barcelona, els seus companys són Nonell, Torres García, Mir o Sunyer, entre altres. La primera exposició individual la fa als Quatre Gats, el 1899, i obté un gran èxit de públic i crítica. Les pintures i il·lustracions exposades tenien un acusat caràcter social, retratava l'altra cara de la Barcelona modernista, la dels suburbis, una societat que canviava de segle.

L'any 1900, viatja a París on viurà fins l'esclat de la Gran Guerra. Allà publicarà els seus treballs en la principal premsa satírica: *Le Rire, Cocorico, L'Assiette au Beurre, La Vie Parisienne o Le Témoin*, i hi mostra escenes del Sena, de cafès i cabarets, de personatges i prostitutes del Paris més popular, d'aquest temps és el retrat al carbó que fa de Ramon Casas, però Gosé paral·lelament també s'interessa pel Paris més modern, elegant i refinat, pels bulevards, per la vida a Montmartre, pels

1

2

3

4

esports, per les curses de cavalls i sobretot per la moda de l'alta costura circumstància que el durà a treballar amb les revistes més prestigioses del moment.

XAVIER GOSÉ Il·lustrador de la modernitat, la mostra excepcional que el Museu Nacional d'Art de Catalunya, brinda l'oportunitat de conèixer i aprofundir la vida i obra de l'artista català, un dels més representatius de l'art nouveau, que amb l'agreujament de la tuberculosis que patia torna a Catalunya, a Lleida, el 1914, on mor a la casa familiar.

1. Xavier Gosé
Le manteau bleu, c.1912
Museu d'Art Jaume Moreora, Lleida
2. Xavier Gosé
Les dues germanes, cap a 1909
Museu Nacional d'Art de Catalunya, Barcelona
3. Xavier Gosé
L'Assiette au Beurre. Les Rastas par Xavier Gosé, París, 04071903, 118, coberta.
Museu d'Art Jaume Morera de Lleida
4. Xavier Gosé
Grata sorpresa, 1911
Col.lecció particular, Barcelona

ÍNDEX D'AUTORS 2015

AHMAD, F. 1; 13
ALCALDE, M. 4; 5
ALERANY, C. 1; 19 / 2; 15
ARRANZ, M. 2; 5
BALLESTEROS, G. I. 1; 33
BELÉN, M. 4; 13
BERMÚDEZ-TAMAYO 4; 19
BLANCAS, N. 4; 13
BLANCO, M. 1; 41
BOATELLA, J. 1; 46/ 3; 33 / 4; 39
BONET, R. 2; 30
BOVET, M.T. 2; 23
CANAL, M. 3; 18
CARRASCO, N. 1; 5 / 2; 5
CARRERES, M. 1; 28
CASAMITJANA, N. 1; 38 / 3; 16-33 / 4; 27- 39
CASASÍN, T. 1; 4-5/ 2; 4-5 / 3; 4 / 4; 4
COBO, S. 1; 28
COMA, A. 1; 19 / 2; 15 / 3; 5
COMA, M. 3; 23
COMAS, D. 4; 5
CRUZADO, J. M. 4; 5
DÍAZ-CANEJA, G.C. 4; 19
DÍAZ-MINIO, E. 1; 5 / 2; 5
FERNÁNDEZ, C. 4; 29
FONT OLIVET, A. 4; 19
FRAU, J. 2; 5
IBAÑEZ, C. 1; 19 / 2; 15 / 3; 5
JÓDAR, R. 1; 28
LLOP, J. 1; 28
LÓPEZ, M. 1; 41
LUMBRERAS, D. 4; 13
MACHÍ, J.J. 2; 5
MARCH, M. 3; 18 / 4; 13
MARIÑO, E. L. 4; 29
MASSANA, A. 4; 13
MENSA, M. 2; 11
MODAMIO, P. 4; 29
MONTORO, J. B. 4; 5
PADULLÉS, A. 1; 28
PARDO, C. 2; 23
PARÉ, A. 1; 41 / 4; 33
PARRAMÓN, C.J. 2; 5
PÉREZ, A. 4; 5
PI, N. 1, 33
PUIGDUETA, I. 3; 28 / 4; 33
RABANAL, M. 3; 23
RAMONEDA, M.1; 47 / 2; 31/ 3; 34 / 4; 40
REVILLA, M. J. 2; 5
RIUS FONT, L. 4; 19
RIUS, J. 1; 13
ROVIRA, M. 2; 11
RUBIO, M. 4; 13
SÁNCHEZ, M. 1; 5
SCHOENENEBERGER, J. A. 1; 13
SEGARRA, A. 4; 5
SILVA-CASTRO, M.M. 4; 19
SORNÍ, X. 2; 30
SOTOCA, J.M. 2; 11
TORRES, L. 3; 28
TRAVÈ, P. 4; 13
VIA-SOSA, M.A. 3;18 / 4; 13
ZAPATA, A. 1; 13

ÍNDEX DE MATÈRIES 2015

ACTIVITAT FÍSICA.- VEURE: SERVEI FARMACÈUTIC 3; 18
ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ 2; 23 / 3; 28/ 4; 33
ALIMENTACIÓ.- VEURE: ESTRÈS 2; 23
ALSIUS I TORRENT, PERE 3; 33
AUGMENT DE PES.- VEURE: FITXES DE RECOMANACIONS 3; 28
AVALUACIÓ CLÍNICA DE LA INTEGRACIÓ DEL FARMACÈUTIC EN UN EQUIP D'ATENCIÓ DOMICILIÀRIA 4; 13
AVALUACIÓ DE L'APLICABILITAT DELS CRITERIS STOPP START.- VEURE: PRESCRIPCIÓ 1; 5
AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT I LA SEGURETAT DEL CINACALCET EN PACIENTS AMB MALALTIA RENAL CRÒNICA I HIPERPARATIROÏDISME SECUNDARI SENSE TRACTAMENT RENAL SUSBTITUTIU, EN LA PRÀCTICA CLÍNICA HABITUAL AVALUACIÓ DEL SEGUIMENT FARMACOTERAPÈUTIC EN PACIENTS D'UNA UNITAT D'OPTIMITZACIÓ DE LA FARMACOTERÀPIA 4; 19
BEQUES COL·LEGIALS 4; 5
BIO-SIMILARS.- VEURE: MEDICAMENTS 4; 29
BIOTECNOLÒGICS- VEURE: MEDICAMENTS 4; 29
CABAU GUASCH, RAMON 1; 46
CAFEÏNA: UN VALOR AFEGIT PER A L'ESPORTISTA?.- VEURE: PLANTES 1:41
CALVET PASCUAL, ENRIC 3; 33
CÀNCERS DE PELL NO MELANOMES.- VEURE: TRACTAMENT 2; 15
CASOS CLÍNICS 1;33 /
CHECK-LIST D'INTERPRETACIÓ D'UN ELECTROCARDIOGRAMA PER FARMACÈUTICS COMUNITARIS 3; 23
CINACALCET.- VEURE: AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT 4; 5
CONCILIACIÓ FARMACOTERAPÈTICA BASAT EN CRITERIS "STOPP" APLICAT A PACIENTS MÉS GRANS DE 70 ANYS QUE INGRESSEN A L'HOSPITAL.- VEURE: UTILITAT 1; 13
CRITERIS "STOPP" APLICAT A PACIENTS MÉS GRANS DE 70 ANYS QUE INGRESSEN A L'HOSPITAL.- VEURE: UTILITAT 1; 13
CRITERIS STOPP START.- VEURE: PRESCRIPCIÓ 1; 5
DEPENDÈNCIA ALCOHÒLICA.- VEURE: NALMEFÈ 2; 11
DIARREA I RESTRENYIMENT.- VEURE: FITXES DE RECOMANACIONS 4; 33

DOCUMENTS DE CONSENS GESIDA 2015.- VEURE: PRINCIPALS 2; 5
EDITORIAL 1;4 /2;4 / 3; 4 / 4; 4
EQUIP D'ATENCIÓ DOMICILIÀRIA.- VEURE: AVALUACIÓ CLÍNICA 4; 13
ESPIGOLANT 1; 38 / 3; 16 / 4; 27
ESPORTISTA.- VEURE: PLANTES 1:41
ESTRÈS I ALIMENTACIÓ 2; 23
FARMACOTERÀPIA 1; 5/ 2; 5 / 3; 5 / 4; 29
FARMACOTERÀPIA.- VEURE: AVALUACIÓ 4; 19
FÀRMACS DESACONSELLATS.- VEURE: MIASTÈNIA 1; 28
FARMASSISTÈNCIA 3; 18
FITXES DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES EN LA DIARREA I EL RESTRENYIMENT 4; 33
FITXES DE RECOMANACIONS DIETÈTIQUES PER A CASOS DE SOBREPÈS I AUGMENT DE PES 3; 28
GENÈRICS.- VEURE: MEDICAMENTS 4; 29
GESIDA 2015.- VEURE: PRINCIPLAS 2; 5
HENRI-EDMOND CANONNE 4; 39
HIPERPARATIROÏDISME SECUNDARI.- VEURE: AVALUACIÓ D'EFECTIVITAT 4; 5
INCONTINÈNCIA URINÀRIA.- VEURE: TRACTAMENT FARMACOLÒGIC 3; 5
INNOVADORS 1; 46 / 2; 30/ 3; 33 / 4; 39
INTEGRACIÓ DEL FARMACÈUTIC.- VEURE: AVALUACIÓ CLÍNICA 4; 13
INTERPRETACIÓ D'UN ELECTROCARDIOGRAMA PER FARMACÈUTICS COMUNITARIS.- VEURE: CHECK-LIST 3; 23
JOAN PRAT I LLOBET 4; 39
JORDI I GONZÁLEZ, RAMON 2; 30
MALALTIA DE PARKINSON.- VEURE: SELECCIÓ 1; 19
MALALTIA RENAL CRÒNICA.- VEURE: AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT 4; 5
MEDICAMENTS MÉS CLÀSSICS, GENÈRICS, BIOTECNOLÒGICS I BIO-SIMILARS 4; 29
MIASTÈNIA GRAVIS: FÀRMACS DESACONSELLATS 1:28
NALMEFÈ: UN NOU FÀRMAC PER AL TRACTAMENT DE LA DEPENDÈNCIA ALCOHÒLICA 2; 11
PLANTES AMB CAFEÏNA: UN VALOR AFEGIT PER A L'ESPORTISTA? 1; 41
PLANTES MEDICINALS 1; 41
PRESCRIPCIÓ INADEQÜADA: AVALUACIÓ DE L'APLICABILITAT DELS CRITERIS STOPP START 1; 5
PRINCIPALS CANVIS AL DOCUMENT DE CONSENS GESIDA 2015 2; 5
PUBLICACIONS D'INTERÈS 1; 49
QUERATOSI ACTÍNICA I ALTRES CÀNCERS DE PELL NO MELANOMES.- VEURE: TRACTAMENT 2; 15
RESTRENYIMENT.- VEURE: FITXES DE RECOMANACIONS 4; 33
SEGUIMENT FARMACOTERAPÈUTIC.- VEURE: AVALUACIÓ 4; 19
SELECCIÓ DE FÀRMACS EN EL TRACTAMENT DE LA MALALTIA DE PARKINSON 1; 19
SERVEI FARMACÈUTIC DESTINAT A FOMENTAR I ORIENTAR L'ACTIVITAT FÍSICA 3; 18
SOBREPÈS I AUGMENT DE PES.- VEURE: FITXES DE RECOMANACIONS 3, 28
SOCIATAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA 2; 30
TRACTAMENT DE LA DEPENDÈNCIA ALCOHÒLICA.- VEURE: NALMEFÈ 2:11
TRACTAMENT DE LA MALALTIA DE PARKINSON.- VEURE: SELECCIÓ 1; 19
TRACTAMENT DE LA QUERATOSI ACTÍNICA I ALTRES CÀNCERS DE PELL NO MELANOMES 2; 15
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA INCONTINÈNCIA URINÀRIA 3; 5
TRACTAMENT RENAL SUSBTITUTIU.- VEURE: AVALUACIÓ D'EFECTIVITAT 4; 5
TROMBOCITOPÈNIA IMMUNE PRIMÀRIA 1; 33
UTILITAT D'UN PROCÈS DE CONCILIACIÓ FARMACOTERAPÈTICA BASAT EN
CRITERIS "STOPP" APLICAT A PACIENTS MÉS GRANS DE 70 ANYS QUE INGRESSEN A L'HOSPITAL 1; 13
VADEMECUM CULTURAL 1; 47 / 2; 31 / 3; 34 / 4; 40
VILADOT I PUIG, GUILLEM 1; 46

The expert in anything was once a beginner

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

FORMA'T A ÀGORA SANITÀRIA

www.agorasanitaria.com

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

ÀGORA
FORMACIÓN SANITARIA VIRTUAL

COFM
COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS de MADRID