CIRCULAR

FARMACÈUTICA

vol. 70 nº 2 segon trimestre 2012



Arítmies cardíaques

revisió del tractament

Teràpia inhalada

per a la fibrosi quística

Tapentadol

en el tractament del dolor crònic

El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmaceuticonline.com

www.farmaceuticonline.com

Català Castellano

El farmaceuticonline sempre al teu costat

Farmàcies | Temes de salut | FAQ | El Col·legi informa | Eines | Premis

Home

Temes de nutrició i salut



L'astènia primavera

Més informació a www.farmaceuticonline.com

Astènia i Astènia primaveral

ASTÈNIA

Característiques

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

ASTÈNIA PRIMAVERAL

És la que afecta un nombre més gran de persones. Totes presenten clars símptomes de fatiga durant aquesta estació.
Símptomes poc alarmants i de curta durada, i remet normalment al cap d'uns dies sense que es necessiti cap tractament.

Causes

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

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

Com alleujar els símptomes

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

Fatiga crònica

Quan la sensació de ca... freqüent, i...

ESPAI escoles

Català Castellano

Inici | Farmaceuticonline | El xarop dels idiomes | Jocs i retallables | Temes de salut | Premis

\\cerca

CERCAR

\\temes de salut

6-8 anys
8-12 anys
12-16 anys

\\temes en anglès

6-8 years
8-12 years

\\subscripció

Butlletí en català
Nom
Correu-e
SUBSCRIURE'S

\\contacte

Suggeriments

Home › 6-8 anys

Divendres 19 Juny del 2009 09:51

Enviar | Imprimir

Febre

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



ESPAI escoles

Inici | Farmaceuticonline | El xarop dels idiomes | Jocs i retallables | Temes de salut | Premis

\\cerca

CERCAR

\\temes de salut

6-8 anys
8-12 anys
12-16 anys

\\temes en anglès

6-8 years
8-12 years

\\subscripció

Butlletí en català
Nom
Correu-e
SUBSCRIURE'S

\\contacte

Suggeriments

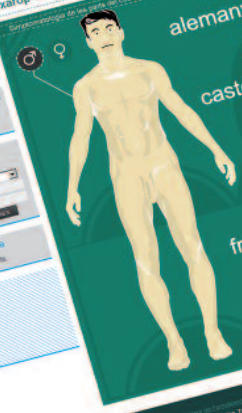
Home › 6-8 anys

Divendres 19 Juny del 2009 09:51

Enviar | Imprimir

El xarop dels idiomes

Simptomatologia de les parts del cos



alemany
xinès
castellà
polonès
àrab
roman
francès
cata
alemany



... i molt més

SUMARI



EDITORIAL 4

T. Casasín

FARMACOTERÀPIA

Hidroxicarbamida en l'anèmia drepanocítica simptomàtica 5
P. Domingo

Tocilizumab 11
E. Leiva, N. Padullés, N. Méndez, J. Llop, R. Jódar

Revisió farmacològica dels medicaments antiarítmics 18
C. Ibáñez, A. Coma, C. Alerany

Espigolant 26
N. Casamitjana

Teràpia inhalada i fibrosi quística 28
D. Ferrández

Tapentadol retard:
Nou fàrmac opiode per al tractament del dolor crònic 35
L. Casals, M. Vilella, N. Carrasco, E. Díaz-Munío, J.J. Machí
T. Casasín, M. Arranz, M. J.Revilla

DOCÈNCIA

L'ètica de la recerca.
la participació d'estudiants en projectes de recerca
i altres consideracions 40
P. Modamio, E.L. Mariño

INNOVADORS

Farmacèutics innovadors 44
J. Boatella, M. Masjuan

VADEMÈCUM CULTURAL

La fundació arqueològica Clos i el museu egipci de Barcelona 45
M. Ramoneda

Vol. 70, núm. 2, abril-juny 2012. **Director i Director científic:** Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** M. José Alonso Osorio, Carme Alerany Pardo, Monserrat Amorós Sedó, Elisabeth Ardèvol Ferrer, Carlos Berga Martí, Ramon Bonet Miralbés, Rafael Borràs Vives, Alfons del Pozo Carrascosa, Marian Carretero Colomer, Montserrat Boada Solsona, M. Assumpció Roset Elias, M. Pilar Gascón Lecha, Antoni Brugueras Bonet, Mayte Pérez Rodriguez, Àngel Torres Sancho. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusí, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Impressió:** Litogama. **Dipòsit legal:** GI 97-1960 ISSN 0009-7314.
La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament tots els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

editorial

El temps passa molt de pressa. Tant, que la Junta de Govern del COFB ja ha exhaurit una altra legislatura de quatre anys i, alhora, la nostra revista Circular Farmacèutica també ha estat publicada periòdicament amb gran esforç dels qui hi col·laborem perquè continuï essent un actiu científic de la nostra professió.

En el discurs de presentació de la nova Junta de Govern del COFB, el President feia esment de la feina feta durant aquests darrers quatre anys i destacava, entre altres, la implantació de la recepta electrònica a tota la província de Barcelona, les nombroses reunions a diferents ciutats del territori per complir l'aposta de donar una informació directa i propera als col·legiats i també el projecte Ítaca, una inversió per al col·legiat perquè en un moment donat que pugui tenir problemes psicoemocionals tingui el recurs d'una fundació on poder recuperar-se.

A més, el President també destacava el període crític que ens ha tocat afrontar i en el qual, a dia d'avui, estem plenament immersos a causa d'aquesta crisi estructural que pateix el nostre país i en la qual, una vegada més, és el sector salut el primer que en surt perjudicat. No cal tenir una vista de linx per visualitzar les retallades aplicades a l'activitat assistencial dels hospitals, la reducció de sous a metges, farmacèutics, infermeres i personal de la funció pública i, per descomptat, al preu del medicament amb tots els reials decrets inimaginables que han fet baixar substancialment la facturació de les oficines de farmàcia. Abans d'acabar la legislatura, encara ha calgut iniciar l'aplicació de la taxa de l'euro per recepta.

En el mateix acte, l'Honorable Conseller de Sanitat donà les gràcies al col·lectiu farmacèutic i al Col·legi en particular perquè sense la nostra col·laboració i l'atenció al pacient no hauria estat possible aplicar la taxa i també donà suport amb convicció a les activitats assistencials del farmacèutic com a professional sanitari.

Igualment, en aquests darrers quatre anys la nostra revista ha passat moments crítics a causa dels pocs articles disponibles per publicar i dono sincerament, les gràcies a tots aquells farmacèutics, serveis de farmàcia d'hospital, residents, estudiants de pràctiques tutelades, etc. que durant aquest període han enviat articles d'interès que descriuen des de novetats terapèutiques fins a revisions de medicaments nous, articles originals relacionats amb la farmassistència i activitats en les quals el farmacèutic i/o el medicament té el màxim protagonisme.

També els projectes de recerca premiats anualment amb les beques col·legials formen part, any rere any, del contingut de la revista, aporten informació a tots els col·legiats i donen a conèixer públicament i amb detall, els resultats d'un any d'esforç i dedicació a un projecte.

En aquests darrers anys, la revista ha assolit deliberadament un nivell científic més alt en els treballs presentats i esperem que segueixi així en els pròxims. Un fet important és que des d'aquest any es pot accedir a la revista en format electrònic gratuïtament i està accessible a tots els farmacèutics. Des de la direcció editorial, demanem la col·laboració de tots els companys i els animem a presentar propostes d'articles de qualsevol àmbit professional en llengua catalana. Només amb una col·laboració més àmplia i més difusió de la Circular podrem seguir avançant i progressant en aquest objectiu professional tan important com és el coneixement, la recerca i la investigació.

Gràcies a tots per fer possible la Circular Farmacèutica

Tomàs Casasín

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 49

HIDROXICARBAMIDA EN L'ANÈMIA DREPANOCÍTICA SIMPTOMÀTICA

P. Domingo

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

La investigació sobre l'anèmia drepanocítica va començar el 1866, quan Körber va descobrir que a la sang humana hi havia dos tipus d'hemoglobina: la del cordó umbilical o hemoglobina fetal (HbF) i l'hemoglobina de l'adult (HbA). El 1910, el doctor James B. Herrick va publicar el cas d'un pacient amb anèmia que presentava uns peculiars glòbuls vermells, allargats i en forma de falç, aquesta va ser la primera referència a l'anèmia de cèl·lules falciformes descrita a la literatura mèdica occidental. Més tard, el doctor Emmel va demostrar que la morfologia de l'hematies depenia de la tensió superficial de l'oxigen i el 1949, Pauling i col·laboradors deixaren constància que l'estructura bàsica de l'hemoglobina d'aquests eritròcits era diferent de la normal, el defecte radica en el sisè aminoàcid de la cadena en el qual l'àcid glutàmic està substituït per una valina. Aquesta hemoglobina rep el nom d'hemoglobina S (Hb $Sa_2b^S{}_2$), es polimeritza quan es desoxigena i és la responsable de la poca elasticitat dels glòbuls vermells falciformes.

Els glòbuls vermells en forma de falç són més fràgils que els normals i conseqüentment viuen menys temps, 10 – 12 dies, en comptes dels 120 dies que viuen els altres, això fa que l'organisme tingui pocs hematies (la medul·la no és capaç de produir prou cèl·lules noves per compensar aquesta taxa de destrucció) i també anèmia, d'ací que la malaltia també rebi el nom de anèmia drepanocítica o falciforme.

Per la forma que tenen poden obstruir petits vasos sanguinis i blocar la circulació de la sang a diferents òrgans, aquesta és la causa de les crisis doloroses i dels danys permanents a ulls, cervell, cor, pulmons, ronyons, fetge, ossos i melsa. També són responsables de les urgències mèdiques derivades de la patologia com el segrest esplènic en el qual les cèl·lules anormals bloquen la circulació de la melsa i provoquen un augment sobtat de la mida i síndrome toràcica aguda, una crisi aguda amb símptomes semblants a la pneumònia (dificultat per respirar, tos, febre i dolor).

Aquesta hemoglobina reb el nom d'hemoglobina S (Hb $Sa_2b^S{}_2$), es polimeritza quan es desoxigena i és la responsable de la poca elasticitat dels globuls vermells falciformes

La drepanocitosi és una hemoglobinopatia d'origen genètic, amb una alta prevalença en la població de països d'Àfrica, Amèrica de sud i del nord, Carib, Mediterrani (com Turquia, Grècia i Itàlia), Índia i Aràbia Saudita.

Els tractaments actuals per a aquesta patologia comprenen: mesures de suport, trasplantaments de cèl·lules progenitores hematopoètiques i tractaments farmacològics que inhibeixen químicament la polimerització de l'hemoglobina S (HbS) i l'estimulació de l'hemoglobina fetal (HbF).

El percentatge d'hemoglobina fetal és potser el paràmetre de laboratori que més influència té per definir la gravetat clínica de la malaltia. En individus sans, l'HbF representa només el 5% del total de l'hemoglobina als 3 – 6 mesos d'edat i cau per sota de l'1% en els adults. Els pacients amb anèmia depranocítica tenen uns nivells d'HbF entre un 1% i un 20%, i fins i tot en aquells individus amb mutacions genètiques que donen lloc a una persistència de l'HbF (PHHF) poden presentar nivells de fins al 30 – 40%.

Atès que els lactants amb la malaltia tenen poques complicacions durant les primeres etapes de la vida, s'ha plantejat la hipòtesi que l'HbF podria minorar l'expressió fenotípica de la drepanocitosi. A més, els pacients amb la mutació genètica PHHF tenen una protecció relativa dels símptomes clínics greus. En

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 50

conseqüència, s'ha posat de manifest que l'augment del percentatge d'HbF s'associa amb una disminució de la gravetat clínica, valorada segons criteris com: nombre d'episodis dolorosos vasooclussius, transfusions i hospitalitzacions. S'ha suggerit que un pacient amb uns nivells superiors al 20% d'HbF, presenta pocs episodis clínics.

La hidroxicarbamida és un principi actiu que ja s'utilitzava en el tractament de diverses patologies: síndromes mieloproliferatives (esplenomegàlia mieloide/mieloproliferativa, trombocitèmia essencial, policitèmia vera, leucèmia mieloide crònica) i en diversos tipus de càncer, en combinació amb radioteràpia (carcinoma de cèrvix, de cap i de coll) i al final del segle XX es va començar a estudiar per prevenir les crisis de dolor en adults amb anèmia falciforme.

INDICACIONS

La hidroxicarbamida és un medicament indicat en la prevenció de les crisis d'oclusió de vasos, doloroses i recurrents com la síndrome toràcica aguda en adults, adolescents i en nens més grans de dos anys que pateixen anèmia drepanocítica simptomàtica que ha de ser usat per professionals amb experiència en el tractament d'aquesta patologia.

POSOLOGIA I ADMINISTRACIÓ

La dosi d'hidroxicarbamida la determina el pes corporal del pacient i els resultats de les analítiques de la sang. El tractament s'inicia amb una dosi de 15mg/kg de pes corporal que es pot elevar fins a 30mg/kg com a dosi habitual. Si el pacient respon de forma satisfactòria i els hemogrames són normals es manté la dosi mentre que si no respon es pot augmentar en intervals de 2,5 a 5mg/kg fins a una dosi màxima de 35mg/kg o si el hemograma està dintre dels límits de toxicitat, el tractament s'ha de suspendre durant un període de dues setmanes.

Si hi ha recuperació dels valors normals, reprendrem el tractament però amb dosis més baixes que s'apujaran gradualment amb un control hematològic estricte. La tornada al tractament després d'un episodi de toxicitat es pot repetir un màxim de dues vegades.

Si el tractament amb la dosi màxima no dóna resultats en un període de sis mesos, s'estudiarà la possibilitat de suspendre el tractament de forma definitiva.

Per la seva forma poden obstruir petits vasos sanguinis, bloquen la circulació de la sang a diferents organs, aquesta és la causa de les crisis doloroses

L'interval tòxic el determina una anàlisi de sang i les xifres de tall són:

Neutròfils	<2000/mm^3
Plaquetes	<80.000/mm^3
Hemoglobina	<4,5g/dl
Reticulòcits	<80.000/mm^3 si la concentració d'hemoglobina és <9g/dl

La hidroxicarbamida es presenta en forma de comprimits recoberts amb una pel·lícula de color blanquinós, rodons, amb un "100" gravat en una cara. L'administració és una vegada al dia, preferiblement al matí, abans d'esmorzar, amb un got d'aigua o una petita porció d'aliments. Si el pacient té problemes amb la deglució dels comprimits, es poden dissoldre en una cullereta d'aigua edulcorada o d'aliment i ingerir immediatament.

En cas de ser necessari fraccionar els comprimits per aconseguir la dosi prescrita, el procés de fraccionar s'ha de fer lluny dels aliments, en acabar netejar les restes de pols amb una tovalloleta humida i guardar de nou els comprimits fraccionats a la capsa. Després de qualsevol manipulació dels comprimits de hidroxicarbamida, cal rentar-se bé las mans.

ADVERTÈNCIES I PRECAUCIONS

A l'inici del tractament i durant un període de dos mesos o si el pacient pren la dosi màxima, s'han de fer controls hematològics cada 15 dies. Si ja han passat els primers mesos o si la dosi no és la màxima, els controls s'han de fer cada dos mesos.

En detectar símptomes de depressió medul·lar com neutropènia o més rarament, trombocitopènia i anèmia, el tractament se suspendrà i es reprendrà amb dosi inferiors a les utilitzades abans.

El fet de no haver-hi dades clíniques en nens menors de dos anys, desaconsella la utilització en aquest pacients.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 51

La hidroxicarbamida és un medicament indicat en la prevenció de les crisis d'oclusió de vasos, doloroses i recurrents

Sovint els malalts amb anèmia drepanocítica presenten úlceres a les cames, però els pacients amb símptomes mieloproliferatius tractats amb hidroxicarbamida poden presentar ulceracions vasculítiques i gangrena, de manera que si durant el tractament amb hidroxicarbamida dels pacient amb drepanocitosi apareixen ulceracions a les extremitats inferiors, cal suspendre el tractament o reduir la dosi.

Com que la hidroxicarbamida pot emmascarar un possible dèficit d'àcid fòlic i vitamina B12, se n'aconsella l'administració concomitant.

EFECTES SOBRE LA CAPACITAT PER CONDUIR I UTILITZAR MAQUINÀRIA

No hi ha estudis sobre els efectes d'aquest tipus que poden patir els malalts tractats amb hidroxicarbamida, però atesa la possible aparició de marejos com a efectes secundaris de la medicació, es desaconsella que el pacient condueixi o utilitzi maquinària.

FERTILITAT, EMBARAÇ I LACTÀNCIA

La dona que vulgui tenir un fill, ha d'interrompre el tractament entre tres i sis mesos abans de buscar concebre.

En animals d'experimentació redueix l'espermatogènesi per atrofia testicular.

La hidroxicarbamida és inequívocament genotòxica i suposadament carcinògena.

Travessa la barrera placentària i provoca teratogenicitat i embriotoxicitat, causa ossificació parcial dels ossos cranials, absència de conques oculars, hidrocefàlia, absència de "vèrtebres" lumbars així com reducció de la viabilitat fetal i del nombre d'individus vius i retard en el desenvolupament.

La hidroxicarbamida s'excreta a la llet materna de forma que l'alletament s'ha de suspendre durant el tractament.

FARMACOCINÈTICA

Absorció

Un cop administrada una dosi oral de 20mg/kg, la concentració plasmàtica màxima s'aconsegueix ràpidament, 0.75h en nens i 1.2h en adults amb anèmia drepanocítica. En funció de les dades observades en altres indicacions del principi actiu, la biodisponibilitat oral de la hidroxicarbamida és gairebé completa.

Distribució

Es distribueix ràpidament, és detectable a líquid cefaloraquidi, líquid peritoneal i líquid ascític i es concentra en leucòcits i eritròcits. Una vegada assolit l'estadi d'equilibri, el volum de distribució ajustat en funció de la biodisponibilitat és de 0,57 litres/kg en els pacients amb anèmia (xifra que equival a 72 litres en nens i a 90 litres en adults). Es desconeix el grau d'unió a proteïnes de la hidroxicarbamida.

Metabolisme

Encara no es coneixen bé ni les vies metabòliques ni els metabòlits, però sí que se sap que la urea n'és un.

La hidroxiurea *in vitro* no és metabolitzada pel citocrom P450 ni estimula l'activitat de l'ATPasa de la glucoproteïna P (GPP), per tant és d'esperar que interaccioni amb principis actius que utilitzen aquestes vies metabòliques.

Eliminació

Després d'administrar hidroxicarbamida a dosis reiterades a pacients amb anèmia drepanocítica, la depuració total ajustada en funció de la biodisponibilitat fou de 9,89 litres/h (0,16 litres/h/kg). D'aquests, 5,64 litres/h corresponen a aclariment per via renal i 4,25 litres/h per a no renal, en adults. La semivida d'eliminació en aquesta patologia fou de 6 – 7 h, superior a la observada en altres indicacions.

Diferències entre poblacions

Hi ha diferències farmacocinètiques entre nens i adults però no hi ha informació referida a sexe o raça.

En la població pediàtrica, el temps necessari per arribar a la concentració plasmàtica màxima, el percentatge de dosi eliminada per l'orina i la semivida i la depuració total en funció del pes corporal van ser superiors en comparació als adults, mentre que les concentracions màximes plasmàtiques i el volum aparent de distribució amb relació al pes corporal, van ser molt semblants en tots els grups d'edat.

Insuficiència renal

Els pacients amb insuficiència renal poden necessitar reduir la dosi ja que la via renal és la principal via d'eliminació del fàrmac (aproximadament un

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 52

60% de la dosi). En cas de malalts sotmesos a hemodiàlisi s'aconsella una vigilància estricta.

Insuficiència hepàtica

Per seguretat, els pacients amb insuficiència hepàtica tindrien contraindicada la utilització de hidroxicarbamida i en el cas de ser tractats amb aquest medicament es recomana un control exhaustiu.

FARMACODINÀMIA

Segons la classificació ATC la hidroxicarbamida estaria en el grup L01XX05: "Altres antineoplàstics".

La hidroxicarbamida redueix la freqüència dels episodis d'oclusió vascular en nens i en adults entre un 66 i un 80% i redueix els ingressos hospitalaris i els dies d'hospitalització. També redueix la freqüència anual d'una de les complicacions més importants de la malaltia, la síndrome toràcica aguda.

El mecanisme d'acció de la hidroxicarbamida és complex i encara no es coneix totalment. Eleva la concentració de l'hemoglobina fetal (HbF) i aquesta en interferir en la polimerització de l'hemoglobina S (HbS) evita la deformació dels glòbuls vermells alhora que dificulta l'adherència a l'epiteli vascular. Aquest increment de l'HbF pot derivar de l'acció citotòxica del fàrmac sobre els eritròcits madurs i de la seva capacitat per actuar com a precursor de l'òxid nítric (NO). *In vivo* i per acció d'una catalasa, la hidroxicarbamida pot ser convertida en òxid nítric, que té un paper important en el manteniment de to vascular dels malalts i al mateix temps actuaria com a possible inhibidor de la polimerització de l'hemoglobina S (HbS) i de l'agregació plaquetària, també redueix l'adherència eritrocítica a l'endoteli i millora la funcionalitat d'aquest

El NO podria estimular la síntesi del monofosfat de guanosita cíclic (GMPc), que al seu torn activaria una proteïna cinasa implicada en la producció de l'hemoglobina F.

L'efecte citotòxic de la hidroxicarbamida provoca una reducció important del nombre de neutròfils en els pacients amb anèmia drepanocítica. Aquestes cèl·lules blanques tenen tendència a adherir-se a l'endoteli vascular i a incrementar les dificultats dels glòbuls vermells falciformes per moure's pels capil·lars, augmenten la viscositat de la sang i alliberen citosines inflamatòries i radicals lliures tòxics.

INTERACCIONS AMB ALTRES MEDICAMENTS

Pacients en tractament amb didanosina combinada amb estavudina per al virus VIH han patit pancreatitis potencialment mortal, toxicitat hepàtica i neuropatia perifèrica greu.

La hidroxicarbamida utilitzada en malalts als quals se'ls administra radioteràpia o altres mielosupressors, pot fer empitjorar els efectes adversos com l'eritema, la mucositis, la depressió medul·lar o els trastorns digestius.

La vacunació amb virus vius en pacients que prenen hidroxicarbamida només s'hauria de fer si el balanç benefici-risc és clarament positiu ja que podria potenciar la reacció adversa al virus i fins i tot "desencadenar" una infecció greu.

REACCIONS ADVERSES

Es va fer una anàlisi retrospectiva específica de la seguretat de la hidroxicarbamida en un estudi de cohorts de 123 adults, durant 13 anys i de 352 nens més grans de 2 anys i adolescents fins a 12 anys d'edat durant 12 anys.

La reacció adversa notificada amb més freqüencia va ser la mielosupressió amb la neutropènia com a manifestació més habitual, es tracta d'un efecte relacionat amb l'activitat farmacològica del principi actiu. És possible disminuir la intensitat si la dosi augmenta gradualment.

A la taula 1 podeu consultar les reaccions adverses segons òrgan afectat i freqüència classificades com a: molt freqüents (>1/10), freqüents (>1/100, <1/10), poc freqüents (>1/1000, <1/100), rares (>1/10.000, <1/100) molt rares (<1/10.000), desconegudes (no és possible fer una estimació a partir de les dades disponibles).

SOBREDOSIFICACIÓ

S'ha informat de casos de toxicitat mucocutània aguda en pacients en tractament amb hidroxicarbamida, a dosis superiors a la terapèutica. També s'observà hipersensibilitat, eritema violat, edema als palmells de les mans i els peus, hiperpigmentació generalitzada greu a la pell i estomatitis.

En pacients amb anèmia drepanocítica i a dosis 1.43 i 8.57 vegades la dosi màxima recomanada de 35mg/Kg pc/dia, s'han donat casos aïllats de neutropènia. Atès que és una reacció adversa que pot trigar a aparèixer, s'han de fer controls hematològics diverses setmanes després de la sobredosi.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 53

Taula 1. Reaccions adverses

Infeccions i infestacions	
Desconegudes	Infecció per parvovirus B19
Neoplàsties benignes, malignes i no especificades	
Desconegudes	Leucèmia i, en pacients grans, càncer de pell
Trastorns de la sang i del sistema limfàtic	
Molt freqüents	Depressió medular[1], inclosa neutropènia (<2,0x10^9/l),
	Reticulocitopènia (<80x10^9/l), macrocitosi[2]
Freqüents	Trombocitopènia (<80x10^9/l), anèmia (hemoglobina<4,5g/dl)[3]
Trastorns del sistema nerviós	
Freqüents	Mal de cap
Poc freqüents	Mareig
Trastorns vasculars	
Desconeguts	Hemorràgia
Trastorns gastrointestinals	
Poc freqüents	Nàusees
Desconeguts	Trastorns gastrointestinals, vòmits, úlcera gastrointestinal, hipomagnesèmia greu
Trastorns hepatobiliars	
Rars	Elevació dels enzims plasmàtics
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	
Freqüents	Reaccions cutànies (per exemple, pigmentació oral, unguial i cutània) i mucositis oral
Poc freqüents	Exantema, melanoníquia, alopècia
Rars	Úlceres a les cames
Desconeguts	Sequedat cutània
Trastorns de l'aparell reproductor i de la mama	
Molt rars	Azoospèrmia, oligospèrmia[4]
Desconeguts	Amenorrea
Trastorns generals i alteracions al lloc d'administració	
Desconeguts	Febre
Exploracions complementàries	
Desconeguts	Augment de pes[5]

1 La recuperació hematològica s'acostuma a produir en les dos setmanes següents a la retirada de la hidroxicarbamida.

2 La macrocitosi causada per hidroxicarbamida no té relació amb el dèficit de vitamina B12 o d'àcid fòlic.

3 A causa principalment d'infecció per parvovirus o a segrest esplènic.

4 La oligospèrmia i l'azoospèrmia solen ser reversibles, però s'han de tenir en compte si es volen tenir fills. Aquests trastorns també estan associats a la malaltia subjacent.

5 Pot ser un efecte de la millora de l'estat general.

BIBLIOGRAFIA

– National Heart Lung and Blood Institute. People Science Health. "James B. Herrick Symposium-Sickle Cell Disease Care and Research: Past, Present and Future". Disponible a http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/James-Herrick-Sicklecell/index.htm. Consultada 04.01.2012.

– Laboratory Medicine HEMATOLOGY. Sixth Edition. The C.V.Mosby Company. Saint Louis. Toronto. London.[Hematologia. Medicina de laboratorio, Miale, J.B. Editorial Reverté S.A. 1985; 675-675]. Versión española traducida por: DIORKI, traductores. Revisada: Profesor Manuel Ribas Mundó, catedrático patología y clínica médicas. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Disponible a http://books.google.es/books?hl=es. Consultada 04.01.2012.

– Feliu Torres,A; Eandi Eberle,S; Sciuccati,G; Bonduel, M. Servicio de Hematologia-Oncologia. Hospital de Pediatria Juan P. Garralan. Buenos Aires. Efecto de la hidroxiurea en hemoglobina S. Medicina (Buenos Aires) 2003;63:140-142. Disponible a http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v63n2/v63n2a08.pdf Consultada 17.11.2011.

– NIH State-of-the-Science Conference Statement on Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Disease. NIH Consensus an State-of-the-Science Statements. Volume 25, Number 1, February 25-27, 2008. Disponible a http://consensus.nih.gov/2008/sicklecellstatement.htm. Consultada 16.11.2011

– Matthew M. Heeney, MD; Russell E.Ware,MD, PhD. Hidroxiurea en niños con drepanocitosis. Pediatr Clin N Am 55(2008): 483-501. Disponible a http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/501/501v55n02a13134643pdf001.pdf. Consultada 12.12.2011

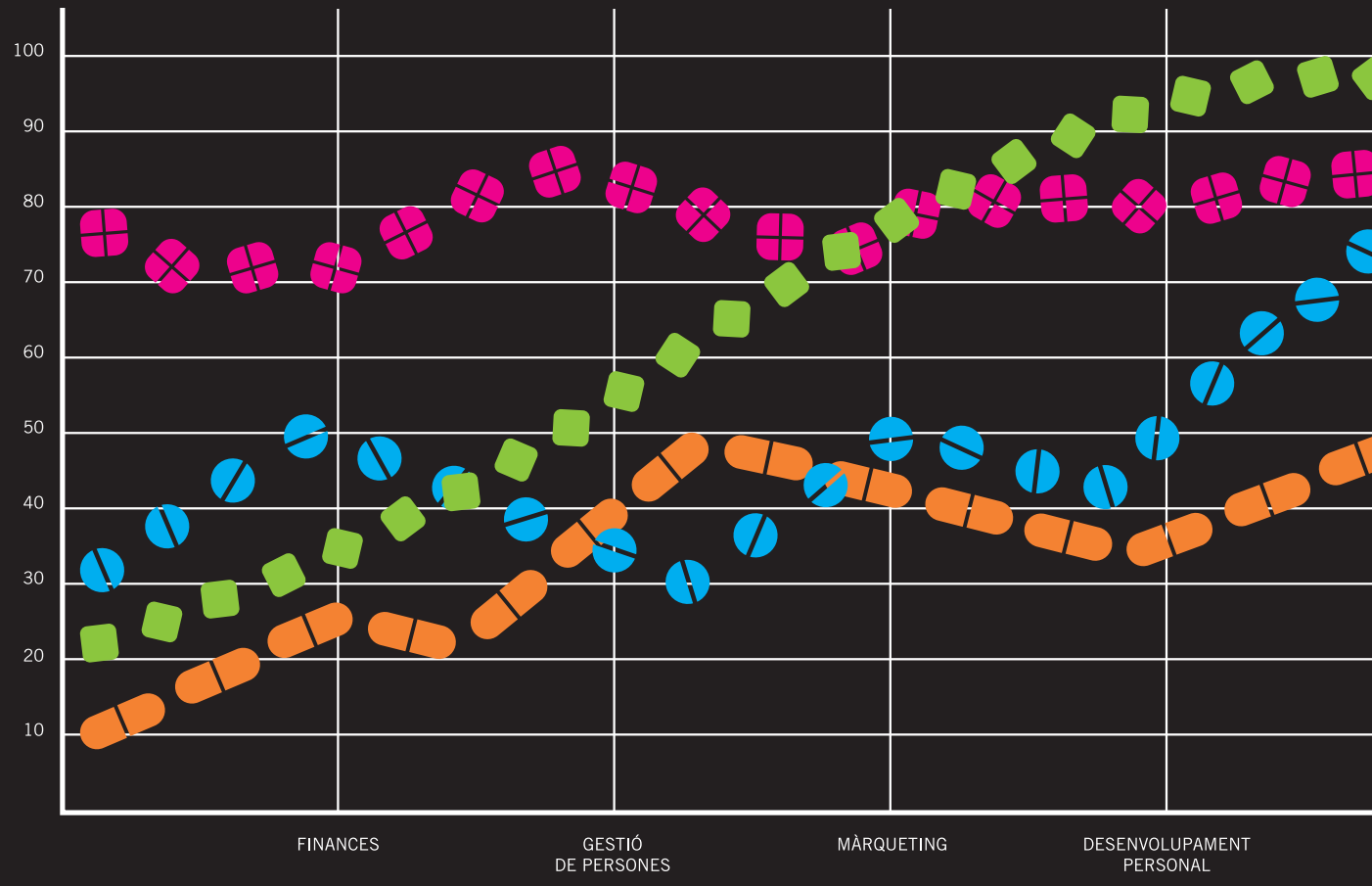
– EMA. European Medicines Agency. Fitxa tècnica SIKLOS®. Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000689/WC500050503.pdf. Consultada 16.11.2011.

– BOTPlus. Consejo General de Colegios Farmacéuticos: SIKLOS®. Actualitzat 22.11.2011

MGOF

Màster en Gestió de l'Oficina de Farmàcia

2012/2013 VIII EDICIÓ



4 Mòduls

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

6 Seminaris

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

3 Conferències *farmaexperience*

Adreçat a titulars d'oficina de farmàcia

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

Possibilitats de finançament

Places limitades

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

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 55

TOCILIZUMAB

E. LEIVA[1], N. PADULLÉS[1], N. MÉNDEZ[2], J. LLOP[3], R. JÓDAR[4]

[1]Farmacèutic especialista, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, [2]Resident de farmàcia hospitalària, Hospital Universitari de Bellvitge, [3]Cap de secció, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, [2]Cap de servei, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia crònica i autoimmune que es caracteritza per inflamació i erosió articular, provoca dolor en l'individu i és limitant, és a dir, limita les activitats habituals de la vida diària, no només en l'àmbit físic sinó també en l'econòmic i social. Les malalties reumàtiques constitueixen la primera causa de morbiditat de la població espanyola amb una xifra d'afectació sociodemogràfica que supera els sis milions de diagnosticats. El mecanisme patogènic autoimmune de l'AR es deu a la presència d'autoantígens en l'articulació.[1] Els més freqüents són anticossos contra el col·lagen de tipus II (cartílag) i el factor reumatoide (FR), un anticòs específic de tipus IgM contra les IgG anormals pròpies de l'organisme produïdes pels limfòcits de la membrana sinovial. L'AR té una incidència de 20/100.000 casos i una prevalença del 0,5-0,8%. Aquesta malaltia amb un clar predomini, risc augmentat i més gravetat en el sexe femení, redueix l'esperança de vida entre 4-10 anys, duplica la taxa de mortalitat estandarditzada, produeix una discapacitat greu al cap de 10 anys en el 10% dels afectats, una incapacitat laboral permanent en el 40% i un cost sanitari anual estimat de 600 milions d'euros.

Les recomanacions de l'EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 sobre com tractar l'AR,[2] estableixen que el tractament amb fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAME) s'ha d'iniciar tan aviat com es confirmi el diagnòstic clínic de la malaltia. El temps transcorregut des que comencen els símptomes fins a l'inici del tractament amb FAME és una de les poques variables que es poden modificar i la precocitat en l'inici del tractament s'associa a una major probabilitat de resposta favorable.[3,4,5]. El tractament actual de l'AR inclou FAME com metotrexat (MTX) i els nous FAME biològics, entre els quals destaquen els fàrmacs anti-TNF. Aquests fàrmacs, però, no són efectius en un 40% de pacients.[6] Actualment, no n'hi ha cap que produeixi remissió completa a llarg termini i repercuteix en aspectes físics, psicològics i funcionals del pacient. Malgrat que el tractament té com a objectiu alentir la progressió de la malaltia, la majoria només alleugen els símptomes com inflamació articular, dolor, rigidesa i cansament.

El tractament inicial recomanat en pacients no tractats anteriorment amb un fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia (FAME) és el metotrexat

El tractament inicial recomanat en pacients no tractats anteriorment amb un FAME és el metotrexat, pel perfil d'eficàcia i seguretat que presenta. S'ha demostrat que és més eficaç que altres FAME.[7] A curt termini, el perfil de seguretat és molt conegut, l'administració és còmoda i la taxa d'abandonament a mitjà termini és menor que en la resta de FAME. Per tot això, la guia EULAR[2] recomana l'MTX com a fàrmac d'elecció. En l'AR inicial sense marcadors de mal pronòstic (erosions radiològiques, FR, anticossos antipèptids ciclicocitrulinats (anti-CCP), absència de malaltia extraarticular, el test HAQ (Health Assessment Questionaire) superior a 1 o elevada càrrega inflamatòria) es pot iniciar amb altres FAME amb un perfil de toxicitat menor com ara els antipalúdics o la sulfasalazina. Per altra banda, en l'AR d'inici que fa preveure un curs especialment incapacitant pot estar indicat el tractament combinat amb MTX i un agent anti-TNF, amb l'objectiu d'assolir una ràpida remissió, intentar retirar l'anti-TNF i mantenir la remissió amb MTX en monoteràpia.

Tots els biològics disponibles actualment (infliximab, adalimumab, etarnecept, golimumab, abatacept,

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 56

certolizumab, tocilizumab (TCZ), rituximab, anakinra) són eficaços en pacients que no responen a FAME. No obstant això, les combinacions de fàrmacs biològics i MTX són més eficaces que els fàrmacs biològics en monoteràpia.

Així, en els darrers anys, els antireumàtics biològics han estat un avenç important en la teràpia d'aquesta patologia. Actuen sobre la producció o l'activitat de determinades citocines implicades en mecanismes inflamatoris, com el TNF i les interleucines 1 (IL-1) i 6 (IL-6). Pel mateix component inflamatori, els pacients amb AR presenten nivells plasmàtics elevats, motiu pel qual representen una diana terapèutica lògica en el tractament farmacològic. En aquest context, TCZ és un agent immunosupressor, inhibidor de la IL-6. És un medicament d'ús hospitalari (H) que ha de ser prescrit per professionals sanitaris amb experiència en el diagnòstic i el tractament de l'AR o de l'artritis juvenil sistèmica Està registrat amb el nom comercial de RoActemra® via centralitzada des del 16/01/2009 i disponible en solució per a perfusió intravenosa de 20 mg/ml amb presentacions de 80mg/4ml, 200mg/10ml i 400mg/20ml.

MECANISME D'ACCIÓ

El TCZ és un anticòs monoclonal IgG1 recombinant humanitzat dirigit contra el receptor d'IL-6 humana. És produït en cèl·lules d'ovari d'hàmster xinès mitjançant tecnologia d'ADN recombinant.[8]

El fàrmac s'uneix específicament als receptors d'IL-6 tant els solubles com els de membrana (IL-6Rs i IL-6Rm) i inhibeix la senyalització de la resposta proinflamatòria. La IL-6 és una citocina proinflamatòria pleotròpica produïda per diversos tipus cel·lulars incloent-hi les cèl·lules T i B, els monòcits i els fibroblastos. Aquesta citocina està implicada en diversos processos fisiològics com són l'activació dels limfòcits T, la inducció de secreció d'immunoglobulina, la inducció de síntesi hepàtica de proteïnes de la fase aguda i l'estimulació de l'hematopoesi.[8,9]

INDICACIONS

Les indicacions clíniques aprovades per l'EMEA i l'AEMPS són:

- En combinació amb MTX per al tractament de l'AR activa, de moderada a greu, en pacients adults, sempre que hagin tingut una resposta inadequada o intolerància a un tractament previ amb un o més DMARD o amb antagonistes de l'TNF.
- El tractament de l'artritis idiopàtica juvenil sistèmica activa (AIJS) en pacients des de dos anys d'edat endavant, que no hagin respost correctament a tractaments amb AINE i corticoides sistèmics.

Tocilizumab ha de ser prescrit per professionals sanitaris amb experiència en el diagnòstic i tractament de l'artritis reumatoide

En el cas d'intolerància a MTX o quan el tractament continuat amb MTX és inadequat, TCZ pot ser administrat com a monoteràpia.

POSOLOGIA

La posologia recomanada és de 8 mg/kg de pes corporal, administrats com a perfusió intravenosa durant una hora cada quatre setmanes. Per a individus amb un pes corporal superior a 100 kg, no són recomanables dosi que excedeixin els 800 mg. No s'han avaluat dosi per damunt d'1,2 g.

Posologia en situacions especials[8,9]

Es recomana ajustar la dosi en pacients amb valors elevats de transaminases, amb leucopènia i els que presenten plaquetopènia. Els criteris d'ajust són:

- *Pacients amb transaminases elevades*

a) Entre una i tres vegades el límit superior a la normalitat (LSN): caldrà reajustar la posologia d'MTX, si és el cas, i si l'increment continua dintre d'aquest rang, cal reduir també el TCZ a 4 mg/kg o interrompre'n l'administració fins que els nivells es normalitzin.

b) Entre tres i cinc vegades l'LSN: caldrà interrompre el TCZ fins que els valors baixin tres vegades el valor d'LSN, llavors reiniciar amb 4 mg/kg o 8 mg/kg, segons sigui clínicament apropiat. Si els valors persisteixen elevats, el tractament se suspendrà.

c) Quan els valors siguin > 5 vegades el LSN: el tractament se suspendrà.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 57

- *Pacients amb neutropènia.* En funció del recompte absolut de neutròfils (RAN)

a) RAN > 1x10^9 cèl·lules/L: mantenir la dosi

b) RAN entre 0.5 i 1 x10^9 cèl·lules/L: caldrà suspendre el TCZ fins que el RAN superi novament les 1x10^9 cèl·lules/L. Es reiniciarà a dosi de 4 mg/kg, incrementant a 8 mg/kg si fos clínicament necessari

c) RAN < 0.5 x10^9 cèl·lules/L: suspendre el tractament

- *Pacients amb plaquetopènia*

a) Entre 50-100x10^3 cèl·lules/L: suspendre el TCZ fins que el recompte plaquetari superi les 100 x10^3 cèl·lules/L. El reinici es farà a la dosi de 4 mg/kg, incrementant a 8 mg/kg, si fos clínicament necessari.

b) Quan els valors siguin < 50 x10^3 cèl·lules/L: se suspendrà el tractament

- *Població pediàtrica*

La dosi recomanada és de 8mg/kg un cop cada dues setmanes en pacients > o = 30 kg o 12 mg/kg un cop cada dues setmanes en pacients de <30 kg.

- *Població d'edat avançada*

En pacients més grans de 65 anys no es requereix ajust de dosi.

- *Pacients amb insuficiència renal*

En pacients amb insuficiència renal lleu, no es requereix ajustar la dosi. En pacients amb insuficiència renal de moderada a greu, hi ha poca experiència i no hi ha recomanacions específiques d'ajustament posològic. No obstant això, cal monitoritzar estretament la funció renal.

- *Pacients amb insuficiència hepàtica*

Tot i que no hi ha indicacions específiques, no es recomana l'administració a pacients amb malaltia hepàtica activa.

FAMACOCINÈTICA

En l'administració intravenosa d'una dosi de 8 mg/kg, cada quatre setmanes, els valors mitjans previstos (± _DE) en equilibri són una concentració màxima (Cmax) de 183±85,6 mcg/ml, una concentració mínima (Cmin) de 9,74±10,5 mcg/ml i una AUC de 35,5±15,5 mg•h/ml. L'estat estacionari per la Cmax s'assoleix després de la primera administració, mentre que per a la Cmin i l'AUC s'aconsegueix després de 8 i 20 setmanes, respectivament. El volum de distribució en estat d'equilibri estacionari és de 6,4 L en pacients amb AR (Vc = 3,5 L i Vd perifèric = 2,9 L)[8]. L'assoliment de l'eficàcia sembla tenir relació amb nivells elevats de Cmin[10].

Després de l'administració, TCZ experimenta una eliminació bifàsica, amb una cinètica lineal per a les concentracions més elevades o no lineal, quan les concentracions de TCZ són baixes. Atès que és saturable, les concentracions baixes són determinants.

La semivida (t1/2) del TCZ és concentració dependent, és d'11 dies per a la dosi de 4 mg/kg i de 13 dies per a la dosi de 8 mg/kg, cada quatre setmanes en estat d'equilibri estacionari.

La farmacocinètica del TCZ sembla no quedar afectada per l'edat, el sexe o la raça. La insuficiència renal lleu (ClCr 50-80 ml/min) tampoc sembla afectar-la. No se n'ha estudiat la farmacocinètica en insuficiència hepàtica i renal de moderada a greu (ClCr < 50 ml/min).

CONTRAINDICACIONS

El TCZ està contraindicat en cas d'hipersensibilitat. No s'ha d'utilitzar en pacients que presentin infeccions greus o actives, ni en aquells que rebin tractaments biològics amb potencial immunosupressor.

Es recomana no iniciar el tractament en aquells pacients que presentin elevació de les transaminases >5 x LSN, una neutropènia amb un RAN < 0.5x10^9 cèl·lules/L o una plaquetopènia de 50x10^3 cèl·lules/L.

PRECAUCIONS

Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament i els tres mesos posteriors. Es desconeix si el TCZ s'excreta en llet materna la qual cosa s'ha de tenir en compte en cas de prescriure durant la lactància.

És recomanable utilitzar-lo amb precaució en pacients amb antecedents de diverticulitis, úlcera gàstrica, hepatitis B, malaltia hepàtica activa o insuficiència hepàtica. També cal fer un seguiment dels paràmetres lipídics, transaminases hepàtiques i dels paràmetres hematològics (neutròfils i plaquetes). La monitorització s'ha de fer entre les quatre i les vuit setmanes de l'inici del tractament.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 58

En pacients amb tumors malignes cal tenir una cura especial amb l'administració del TCZ, en tot cas s'ha d'avaluar la progressió del tumor.

EFECTES ADVERSOS

Els efectes adversos es poden produir fins almenys tres mesos després de la última dosi de TCZ.

Els principals riscos de la teràpia amb TCZ són les infeccions, sobretot de les vies respiratòries altes, nasofaringitis, cefalea, hipertensió i elevació de la alanina aminotransferasa. Són freqüents las gastritis i l'úlcera intestinal, erupcions cutànies i les reaccions degudes a la perfusió com hipertensió arterial, erupció i pruïja. També cal destacar les reaccions immunogèniques degudes a la formació d'anticossos anti-TCZ. Pel que fa a paràmetres de laboratori s'observa, elevació d'enzims hepàtics, neutropènia, plaquetopènia i de paràmetres lipídics (colesterol i triglicèrids).[8,9]

INTERACCIONS

Els enzims hepàtics de citocrom P450 (CYP450) estan regulats per la infecció i la inflamació mediada per citocines com la IL-6. La inhibició de la IL-6 en pacients amb AR tractats amb TCZ pot reactivar l'activitat del CYP450 en nivells superiors en absència de TCZ i portar a un increment en el metabolisme de fàrmacs que són substrats del CYP450.[9,8] Per aquest motiu, s'ha de tenir compte quan es comença o s'atura el tractament amb TCZ en pacients que prenen medicaments que s'ajusten individualment i es metabolitzen mitjançant els enzims del CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19, com són atorvastatina, antagonistes del canal del calci, teofil·lina, warfarina, fenitoïna, ciclosporina o benzodiazepines, ja que pot ser necessari un increment de la dosi per mantenir l'efecte terapèutic. Atesa la llarga semivida t1/2 del TCZ, el seu efecte sobre l'activitat del CYP3A podria persistir durant diverses setmanes després de suspendre el tractament.

Les anàlisis farmacocinètiques efectuades no revelen cap efecte en la depuració de TCZ amb MTX, AINE o corticosteroides.

CONSERVACIÓ I ESTABILITAT

Per a una correcta conservació s'ha de guarda a la nevera (2-8ºC) i protegit de la llum. No es pot congelar.

El DAS 28 és el recompte d'articulacions doloroses al tacte i inflamades sobre un total de 28 localitzacions

Un cop diluït, la solució preparada per a perfusió es físicament i clínicament estable en sèrum fisiològic a 30ºC durant 24 hores. No obstant això, des d'un punt de vista microbiològic, es recomana l'administració immediata a menys que la preparació de la perfusió s'hagi fet en condicions d'asèpsia.

EFICÀCIA CLÍNICA

L'eficàcia, el perfil de seguretat i la progressió radiològica del TCZ en pacients amb AR s'ha avaluat en set assajos fase III aleatoritzats, doble cec i multicèntrics,[11,12,13,14,15,16,17], dos assajos fase II[18,19] i un estudi d'extensió d'un assaig fase II.[20] Els assajos van incloure pacients ≥ 18 anys d'edat amb AR activa diagnosticada segons els criteris de l'American College of Rheumatology (ACR) i tots tenien almenys vuit articulacions adolorides i sis inflamades a l'inici i l'elevació dels reactants de fase aguda, PCR ≥ 1.0 mg/dL (10 mg/L) o VSG ≥ 28 mm/h.

Per mesurar la resposta terapèutica s'utilitza el test de l'American College of Rheumatology (ACR), es tracta d'una prova complexa que consta de set índexs: nombre d'articulacions doloroses (a la palpació), nombre d'articulacions inflamades, avaluació global d'activitat de la malaltia que fa el metge, avaluació global d'activitat de la malaltia que fa el pacient, avaluació del dolor que fa el pacient, avaluació de la capacitat funcional (HAQ), reactants de fase aguda (PCR o VSG).

L'objectiu primari dels cinc estudis va ser determinar la proporció de pacients que varen assolir una resposta ACR 20 a les 24 setmanes de tractament. En aquest context, una resposta ACR 20 es defineix com una millora del 20% en els dos primers ítems, més una millora d'un 20% en tres de qualsevol dels cinc restants. En els estudis també es va utilitzar l'índex d'activitat de la malaltia 28 (DAS28) que es defineix com el recompte d'articulacions doloroses al tacte i inflamades sobre un total de 28 localitzacions.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 59

El tocilizumab (TCZ) és una nova opció terapèutica en el tractament de pacients amb AR refractaria a almenys algun fàrmac anti-TNF

Els resultats d'eficàcia obtinguts en els estudis en fase III van ser:

L'assaig clínic AMBITION[13] va avaluar l'eficàcia de TCZ 8 mg/kg en monoteràpia comparat amb MTX oral 7,5 a 20 mg setmanal en pacients amb AR moderada a greu, sense falta de resposta a MTX o agents biològics previs. El 66% dels pacients d'aquest assaig no havien rebut mai MTX. A la setmana 24, ACR20 i ACR50 eren significativament millors en el grup de TCZ en monoteràpia (p<0,001 i p<0,002, respectivament). També van ser superiors les puntuacions DAS28 i HAQ-DI en el grup TCZ.

Per als estudis TOWARD[4], OPTION[11] i LITHE[15] es va administrar TCZ 4 i 8 mg/kg en combinació amb MTX oral[11,15] 7,5 a 20 mg setmanal o un altre FAME[4] en pacients amb AR de moderada a greu. La durada dels estudis TOWARD i OPTION va ser de 24 setmanes i la de l'estudi LITHE de dos anys. La resposta ACR20/50/70 a la setmana 24 va ser del 60%, 40% i 20%, respectivament. Els valors de DAS28, HAQ-DI i SF-36 a la setmana 24 també van ser estadísticament superiors en el grup TCZ. L'estudi LITHE és l'únic estudi multicèntric fase III en què s'ha avaluat la progressió radiogràfica de l'AR. A la setmana 52 es va observar una reducció en la progressió del dany estructural del 74% i del 70% a les dosis de TCZ de 8 mg/kg i 4 mg/kg respectivament comparat amb MTX en monoteràpia (p<0,0001). Als 2 anys els pacients que reben TCZ a 8 mg/kg combinat amb MTX presenten una progressió radiogràfica significativament inferior (85% vs 67 % comparat amb MTX en monoteràpia; p<0,001).

L'assaig clínic RADIATE[14] va avaluar l'eficàcia i la seguretat de TCZ en 499 pacients amb resposta inadequada a anti-TNF. Es varen administrar dosis de TCZ de 4 o 8 mg/Kg, durant 24 setmanes, amb una resposta ACR20 del 50% i del 30%, respectivament. La resposta ACR20 en el grup MTX oral va ser del 10% (p<0.001). Es va observar una millora significativa en el nombre d'articulacions doloroses, nombre d'articulacions inflamades i en la capacitat funcional (p<0.001 per dosis de 8 mg/kg i p=0.003 per dosis de 4 mg/kg).

En l'assaig SATORI,[16] a més d'avaluar l'eficàcia i la seguretat de TCZ, es va estudiar l'efecte d'aquest sobre el factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF). Es va comparar TCZ 8 mg/kg en monoteràpia cada quatre setmanes vs MTX oral 8 mg setmanal. A les 24 setmanes, el 80% del pacients tractats amb TCZ van assolir una resposta ACR20 amb relació al 25% del grup amb MTX (p<0.001). La reducció del DAS28 i de l'HAQ modificat també fou significativament superior per al grup del TCZ.A més, TCZ va produir una reducció major dels nivells de VEGF que el grup control, el qual es considera un factor important en l'angiogènesi en els pacients amb AR.

Finalment, l'estudi SAMURAI[16], a més d'avaluar l'eficàcia clínica, avaluava la progressió radiològica de TCZ 8mg/kg monoteràpia versus els FAME en pacients amb AR activa. A la setmana 52, el 56% dels pacients tractats amb TCZ no presentaren progressió radiològica en comparació amb el 39% dels tractats amb FAME (p<0.01). Les respostes ACR20, ACR50 i ACR70 també foren significativament millors en el grup tractat amb TCZ.

CONCLUSIONS

El TCZ és una nova opció terapèutica en el tractament de pacients amb AR refractària a almenys algun fàrmac anti-TNF. TCZ sembla tenir un perfil d'eficàcia i seguretat similar a altres agents biològics, segons les dades publicades fins a aquest moment.

Ha de ser administrat cada quatre setmanes en infusió intravenosa modalitat que suposa un desavantatge amb relació a altres teràpies biològiques actualment disponibles que es pot autoadministrar el pacient per via subcutània, o bé, malgrat ser també amb perfusió, són d'una periodicitat més gran (cada vuit setmanes o cada sis mesos).

Tot i que el perfil d'eficàcia i seguretat a curt termini sembla prometedor, manquen estudis addicionals per determinar dades sobre la seguretat a llarg termini i caracteritzar millor el perfil risc-benefici de TCZ.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 60

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 1996;44:13-22.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis&Rheumatism 2010;62(9):2569–81.
3. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002 Apr;46(4):894-8.
4. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum. 2002 Jun;46(6):1443-50.
5. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Arthritis Rheum. 2002 Dec;46(12):3143-50.
6. Bykerk V, Östör A, Alvaro-Gracia J et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. Ann Rheum Dis. 2012 May 21. [Epub ahead of print]
7. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1004-9.
8. Agencia espanyola del medicamento y productos sanitarios (aemps). Ficha técnica de tocil.zumab. www.aemps.com (data de consulta: 10/06/2012)
9. Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic Review of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A New Biologic Agent Targeting the Interleukin-6 Receptor. Clin Ther. 2012 Apr;34(4):788-802.e3.
10. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. J Rheumatol. 2003;30:1426–1435.
11. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizuamb in patients with rheumatoid artritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008;371:987-97.
12. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL. Interleukin-6 receptor inhibitiion with tocilizumab reduces disease activity tin rheumatoid artritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with tradicional disease-modifying antirheumatic drug therapy Studio. Arthritis Rheuma 2008;58:2968-80.
13. Jones G, Sebba A, Gu J. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010; 69:88-96.
14. Emery P, Keystone E, Tony HP. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2008; 67:1516-23.
15. Kremer Jm, Blanco R, Brzosko M. Tocilizumab inhibits structural Joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. Arthritis Rheum 2011; 63:609-621.
16. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol 2009; 19:12-19.
17. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic Benedit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007; 66:1162-67.
18. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J. Double-blind randomized controlled clinical trial of the IL-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum 2006; 54:2817-29.
19. Nishimoto N, Yoshiaki K, Miyasaka N. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti.interleukin-6 receptor antibody: a multicentre, double-blind, placebo, controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50:1761-69.
20. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti -IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann Rheum Dis 2009; 68:1580-84.

FUNDACIÓ
BANC DELS ALIMENTS
BARCELONA



ho donem tot
contra la fam d'aquí

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

www.bancdelsaliments.org

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

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 62

REVISIÓ FARMACOLÒGICA DELS MEDICAMENTS ANTIARÍTMICS

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

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

Algunes cèl·lules cardíaques presenten una propietat anomenada automatisme que és la capacitat de despolaritzar-se espontàniament sense un estímul extern, sobretot les cèl·lules del node sinusal i, en menor mesura, les cèl·lules del feix de His i les fibres de Purkinje.

En condicions normals, l'activació cardíaca segueix un ritme sinusal: la despolarització comença en el node sinusal amb una freqüència que depèn de l'automatisme del mateix node i del sistema nerviós autònom (el simpàtic accelera la despolarització i el parasimpàtic la retarda), i després la despolarització arriba a les aurícules en forma d'ona P de l'electrocardiograma (ECG). L'impuls continua cap al node auriculoventricular on es retarda la conducció (interval PR de l'ECG), continua pel feix de His, arriba a la velocitat de conducció màxima i es propaga al teixit muscular del ventricle on forma el complex QRS de l'ECG. Finalment, la repolarització ventricular forma l'ona T de l'ECG (figura 1).

Les arítmies cardíaques són qualsevol trastorn del ritme cardíac causat per alguna d'aquestes situacions:

1. Alteracions en la formació de l'impuls elèctric del cor
   - Alteracions de l'automatisme del node sinusal
   - Automatismes anormals de fibres cardíaques a causa d'isquèmia o d'alteracions de l'equilibri electrolític que sobrepassen l'automatisme sinusal.
   - Despolaritzacions elèctriques anormals originades després d'un potencial d'acció (per exemple la *Torsade de pointes* i la intoxicació digitàlica).
2. Alteracions en la conducció
   - Bloquejos en la propagació de l'impuls, per alteracions electrolítiques, isquèmia o trastorns degeneratius del miocardi.
   - Arítmia per reentrada. És el mecanisme més freqüent, implica la reactivació d'una zona del miocardi pel mateix impuls elèctric a través d'una via alternativa. La síndrome de Wolff-Parkinson-White n'és un exemple.

Les arítmies cardíaques són trastorns del ritme cardíac degudes a alteracions en la formació de l'impuls elèctric o en la conducció d'aquest

Per altra banda, les arítmies cardíaques es classifiquen segons la freqüència (bradiarítmies o taquiarítmies), segons el lloc d'origen (supraventriculars o ventriculars) i l'etiologia o mecanisme.

ESTUDI DE LES ARÍTMIES CARDÍAQUES

La majoria de les arítmies es presenten de forma paroxística (sobtada a l'inici i al final) i autolimitada, amb símptomes de tipus palpitacions, síncopes, insuficiència cardíaca, angina de pit o mort sobtada. Una anamnesi correcta de la freqüència del pols, regularitat, forma i circumstàncies d'inici i finalització de les palpitacions pot orientar sobre el tipus d'arítmia.

Les conseqüències clíniques d'una arítmia també són variades i la repercussió hemodinàmica està relacionada també amb l'estat previ del miocardi: si hi ha antecedents de funció ventricular reduïda, els efectes són de pitjor pronòstic. Els pacients amb antecedents d'infart de miocardi poden presentar taquicàrdies ventriculars que es manifesten clínicament com un episodi d'insuficiència cardíaca, angina o síncope.

L'ECG és l'exploració complementària que permet fer el diagnòstic definitiu durant una crisi d'arítmia cardíaca. No sempre és possible obtenir-lo ja que la gran majoria de les arítmies són paroxístiques per la qual cosa cal complementar-lo amb proves que tendeixin a reproduir els símptomes: una prova d'esforç, el monitoratge ambulatori de Holter (registre continu

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 63

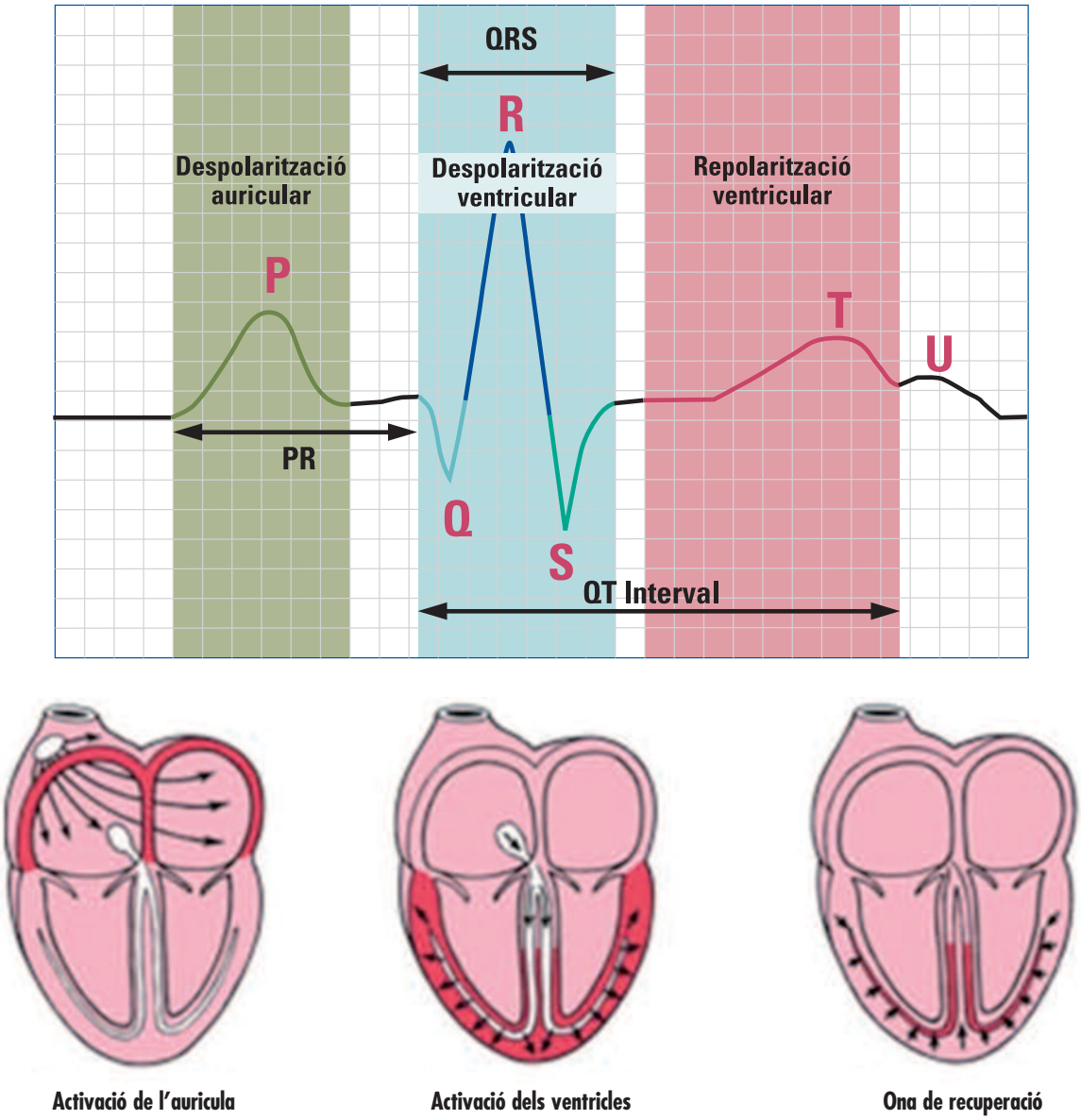


Figura 1. Ritme cardíac normal

de l'ECG durant 24-48 h), la prova de basculació (reprodueix els síncopes d'origen vasovagal), l'estudi electrofisiològic del cor o l'estudi de la variabilitat de l'interval QT.

EL TRACTAMENT DE LES ARÍTMIES CARDÍAQUES

L'abordatge de les arítmies es pot fer per mètodes no farmacològics (marcapassos permanents, desfibril·ladors automàtics implantables, cardioversió externa, estimulació elèctrica programada, cirurgia, ablació amb radiofreqüència) o farmacològics. En totes les arítmies susceptibles de ser tractades amb ablació amb radiofreqüència, aquest és el mètode curatiu que ha desplaçat els antiarítmics a segona línia ja que presenten importants limitacions d'eficàcia i seguretat. El tractament farmacològic s'acostuma a utilitzar en l'episodi agut, sovint per via intravenosa; en algunes situacions els antiarítmics poden estar indicats en el

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 64

tractament crònic per reduir el nombre de recurrències en cas que no sigui possible o el pacient rebutgi l'ablació, però en general tenen una eficàcia moderada, i moltes vegades, un marge terapèutic estret.[1,2]

Clàssicament, els fàrmacs antiarítmics s'han dividit en quatre categories segons els efectes electrofisiològics (taula 1) que presenten, tot i que es poden classificar en més d'una.

- Classe I: actuen principalment sobre els canals de sodi on redueixen la conducció de l'impuls elèctric. Alhora es subdivideix en tres grups segons l'efecte sobre la durada del potencial d'acció: IA (disopiramida, procaïnamida), IB (lidocaïna), IC (propafenona, flecaïnida).
- Classe II: inclou els betablocadors (propranolol, atenolol).
- Classe III: fàrmacs que prolonguen la durada del potencial d'acció, normalment per efecte sobre els canals de potassi (amiodarona, dronedarona, sotalol).
- Classe IV: antagonistes del calci (verapamil i diltiazem).

Fa poc s'ha comercialitzat un nou antiarítmic de la classe I i III, vernakalant, d'ús hospitalari i intravenós, indicat en la conversió ràpida a ritme sinusal de la fibril·lació auricular d'inici recent en pacients de cirurgia cardíaca i no quirúrgics.[3]

Taula 1. Característiques dels fàrmacs antiarítmics[25]

Classe	Fàrmac	Dosi com a antiarítmic	Principals efectes secundaris
IA	Disopiramida	100 mg / 6h (300-400 mg / dia) VO	Arítmies, trastorns gastrointestinals, psiquiàtrics, oculars
	Procaïnamida	100 mg / min IV (<1g) i manteniment 2-4 mg / min	Hipotensió, arítmies, febre, leucopènia
IB	Lidocaïna	1mg/kg IV manteniment 2-4 mg / min	Convulsions, obnubilació, aturada respiratòria
IC	Propafenona	150/8 h o 300 / 12h VO	Arítmies, palpitacions, marejos
	Flecaïnida	100-200 / 12h VO	Arítmies, insuficiència cardíaca, astènia, marejos
II	Propranolol Atenolol	80-480 mg / dia VO 50-100 mg / dia VO	Broncoespasme, bradicàrdia, hipotensió
III	Amiodarona	100-400 mg / dia VO (5-10 mg / kg IV)	Bradicàrdia, pneumonitis, sensibilitat cutània, hipo/hipertiroïdisme greu, alteracions oculars
	Dronedarona	400 mg / 12 h VO	Insuficiència cardíaca congestiva, bradicàrdia, trastorns gastrointestinals, vòmits i nàusees, alteracions funció hepàtica, *rash* cutani
	Sotalol	160-320 mg / dia VO (80 mg / cada 8-12 h, fins a 640 mg / dia en casos greus)	Bradicàrdia, insuficiència cardíaca, trastorns visuals
IV	Verapamil	240-480 mg/dia en pacients no digitalitzats 120-360 mg/dia en pacients tractats amb digitàlics	Alteracions conducció cardíaca, hipotensió, restrenyiment, trastorns oculars
Altres fàrmacs amb propietats antiarítmiques	Digoxina	0,125-0,750 / dia VO	Bradicàrdia sinusal, arítmies ventriculars, anorèxia, vòmits (signes d'intoxicació i/o potenciació efecte), ginecomàstia a llarg termini
	Atropina, magnesi	Tractament IV d'episodis arítmies greus	

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 65

La digoxina no està inclosa en aquest grup d'antiarítmics clàssics tot i que pot ser útil en el tractament de les arítmies supraventriculars i també en la insuficiència cardíaca. Altres fàrmacs com l'atropina i el magnesi, tampoc inclosos en els grups clàssics d'antiarítmics, s'utilitzen per via intravenosa en casos d'urgència.

La selecció del tractament està condicionada al tipus d'arítmia que cal tractar (les taquiarítmies comprenen un ampli espectre de trastorns del ritme amb pronòstics molt diferents), per la presència o no de cardiopatia de base i per la tolerància al tractament i aparició d'efectes adversos.

La fibril·lació auricular és l'arítmia més freqüent en la pràctica clínica. Són útils els antirítmics de la classe Ic (flecaïnida, propafenona), amb taxes d'èxit pròximes al 75%, però sempre que no hi hagi cardiopatia estructural de base.[4] També són útils els antiarítmics de classe III: amiodarona és superior a sotalol[5] en el manteniment del ritme sinusal i també és superior a propafenona,[6] tot i que la principal limitació de l'amiodarona és l'aparició d'efectes adversos, relacionats amb la dosi i la durada del tractament. Per altra banda, la dronedarona és un fàrmac de comercialització recent, també indicat en fibril·lació auricular paroxística després de cardioversió efectiva; a diferència de l'amiodarona, no conté iode i teòricament redueix els efectes secundaris relacionats, però s'ha descrit un increment significatiu del risc d'accident cerebrovascular i de toxicitat hepàtica que han dut les autoritats reguladores a emetre alertes de seguretat per limitar-ne l'ús a pacients molt seleccionats que han fracassat en altres alternatives, sense inestabilitat hemodinàmica, sense insuficiència cardíaca ni toxicitat al tractament previ amb amiodarona, i promovent el seguiment clínic a nivell cardiovascular, hepàtic, renal i pulmonar.[7]

El verapamil és un altre antiarítmic que cal evitar en cas de pacients amb insuficiència cardíaca, bloqueig cardíac, disfunció ventricular o hipotensió, per l'efecte inotrop negatiu i vasodilatador.[2]

ATENCIÓ FARMACÈUTICA A PACIENTS AMB FÀRMACS ANTIARÍTMICS

Tots aquests fàrmacs antiarítmics tenen, però, un efecte proarítmic el mecanisme del qual no s'ha establert totalment:[8] poden induir l'aparició d'altres arít-

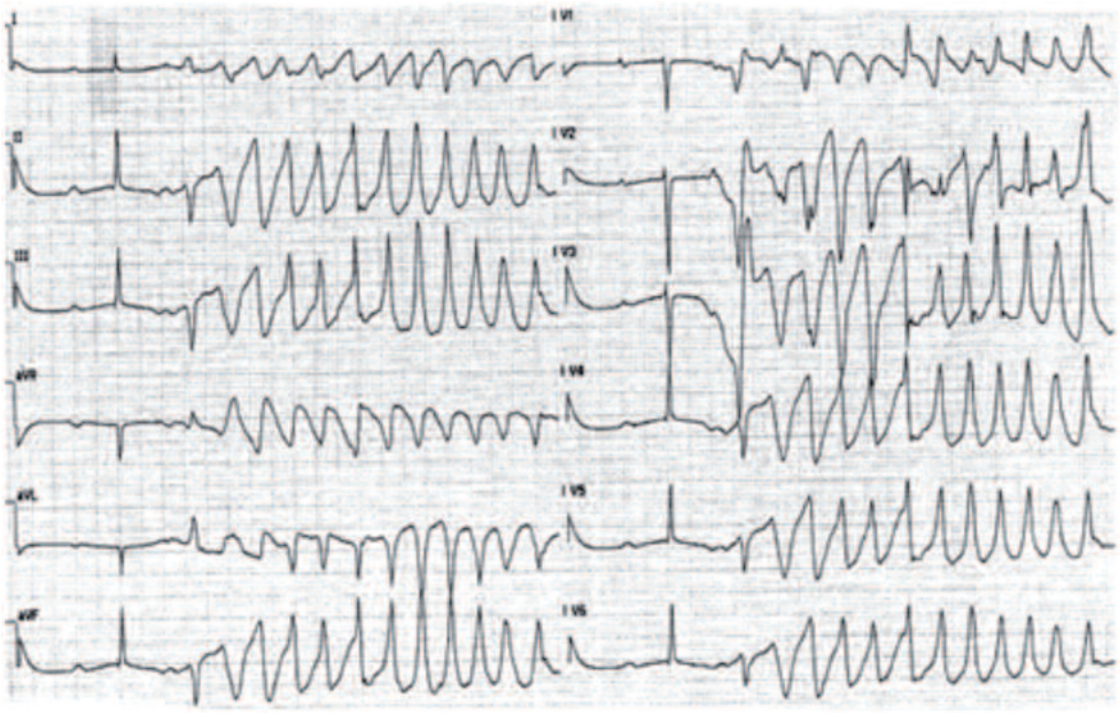


Figura 2. Episodi de *Torsade de pointes* després d'una marcada prolongació de l'interval QT

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 66

Taula 2. Exemples de fàrmacs amb alt risc de produir *Torsade de pointes*

Antiarítmics	amiodarona, disopiramida, flecaïnida, procaïnamida, quinidina, sotalol
Anticancerígens	triòxid d'arseni, vandetanib
Antihistamínics H_1	astemizole, terfenadina
Antiinfecciosos	macròlids (claritromicina, eritromicina), quinolones (moxifloxacina), cloroquina, pentamidina
Ansiolítics	citalopram
Antipsicòtics	clorpromazina, haloperidol, pimozida
Opiacis	levacetilmetadol, metadona
Altres	bepridil, cloroquina, domperidona, droperidol

* La no presència d'un fàrmac en aquesta llista no exclou la possibilitat de produir arítmies. Més informació a www.azcert.org

mies que poden afavorir l'aparició de taquicàrdies ventriculars, *Torsade de pointes* (figura 2) i, en alguns casos, fibril·lació ventricular i mort.[9,10,11,12] Són fàrmacs de marge terapèutic estret involucrats en nombroses interaccions farmacològiques i farmacodinàmiques que requereixen seguiment terapèutic, educació sanitària i atenció farmacèutica.

S'han descrit una sèrie de factors i situacions de risc que poden predisposar a l'aparició d'arítmies cardíaques i que cal valorar i/o evitar en la mesura del possible:

Cardiopatia estructural

La seva presència augmenta el risc d'efectes proarítmics i de mortalitat en pacients tractats amb antiarítmics, especialment els de classe I i III, i només els betablocadors han demostrat beneficis.[13,14,15]

La digoxina és útil en el control de les arítmies supraventriculars dels pacients amb insuficiència cardíaca, però un dels símptomes d'intoxicació és l'aparició d'arítmies ventriculars o bloquejos que poden ser mortals, amb altres manifestacions generals com pot ser decaïment, anorèxia, nàusees i vòmits.

En cas d'antecedents familiars de prolongació de l'interval QT, també anomenat síndrome congènita del QT, el risc de *Torsade de pointes* augmenta significativament i es recomana evitar determinats fàrmacs amb capacitat de produir alteracions cardíaques.

Alteracions electrolítiques de potassi, calci i magnesi

La presència d'hipopotassèmia principalment, però també d'hipocalcèmia o hipomagnesèmia, pot donar lloc a l'aparició d'arítmies cardíaques per sí mateixes o per la potenciació dels efectes i toxicitats d'altres medicaments com els antiarítmics o la digoxina.[16,17] Aquestes alteracions poden ser causades per diarrees agudes no controlades, per consum de fàrmacs (diürètics, laxants, inhibidors de la bomba protons, etc) o fitoteràpia com la regalèssia consumida en grans quantitats que té propietats mineralocorticoides. Les persones de més edat són més fràgils també en aquest sentit.

Cal fer el monitoratge dels factors de risc per minimitzar l'aparició d'arítmies. En el cas agut acostuma a consistir en la supressió del fàrmac o fàrmacs causants, la restitució de l'equilibri hidroelectrolític i àcid-base, i en algun cas, l'administració de magnesi intravenós

Sexe femení

Les dones semblen tenir més risc d'arítmies que els homes quan són exposades als factors que hi predisposen.[18]

Fàrmacs amb efectes proarítmics

Alguns fàrmacs presenten efectes adversos a nivell cardíac amb prolongació de l'interval QT i, per tant, poden afavorir l'aparició d'arítmies de diferent gravetat. A més dels antiarítmics que hem comentat,

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 67

aquest efecte advers s'ha descrit amb altres fàrmacs no cardiovasculars (fluoroquinolones, antifúngics, macròlids, antipsicòtics, antidepressius, anticancerosos, domperidona, opiacis, entre d'altres), per la qual cosa cal identificar possibles toxicitats additives (taula 2).[19,20,21,22]

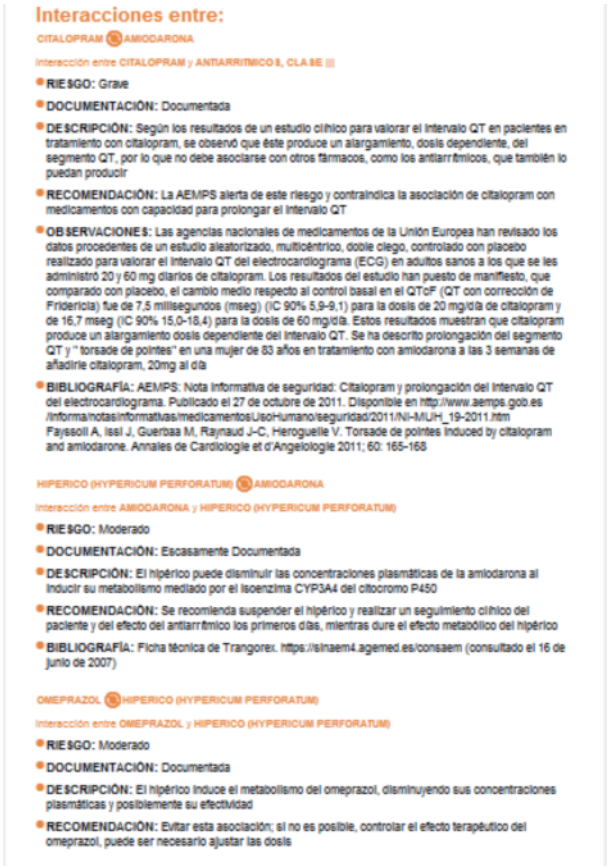
A la xarxa podem trobar un recurs molt interessant per consultar de forma actualitzada els fàrmacs citats que s'han relacionat amb aquest risc. Es tracta del web *Arizona CERT* (figura 3), un centre educatiu i d'investigació independent reconegut per l'agència americana (AHRQ), que treballa en col·laboració amb la Universitat d'Arizona i que se centra en els fàrmacs que prolonguen l'interval QT i en interaccions medicamentoses.[23] El web és d'accés obert i agrupa i actualitza de forma senzilla la informació disponible en tres llistats, segons el grau d'associació amb cada fàrmac de l'aparició de *Torsade*



Figura 3. Web Arizona CERT[23] que permet veure els fàrmacs que perllonguen l'interval QT.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 68





Interacciones entre:

CITALOPRAM + AMIODARONA

Interacción entre CITALOPRAM y ANTIARRITMICOS, CLASE III

- **RIESGO:** Grave
- **DOCUMENTACIÓN:** Documentada
- **DESCRIPCIÓN:** Según los resultados de un estudio clínico para valorar el intervalo QT en pacientes en tratamiento con citalopram, se observó que éste produce un alargamiento, dosis dependiente, del segmento QT, por lo que no debe asociarse con otros fármacos, como los antiarrítmicos, que también lo puedan producir
- **RECOMENDACIÓN:** La AEMPS alerta de este riesgo y contraindica la asociación de citalopram con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT
- **OBSERVACIONES:** Las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea han revisado los datos procedentes de un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado para valorar el intervalo QT del electrocardiograma (ECG) en adultos sanos a los que se les administró 20 y 60 mg diarios de citalopram. Los resultados del estudio han puesto de manifiesto, que comparado con placebo, el cambio medio respecto al control basal en el QTcF (QT con corrección de Fridericia) fue de 7,5 milisegundos (mseg) (IC 90% 5,9-9,1) para la dosis de 20 mg/día de citalopram y de 16,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 60 mg/día. Estos resultados muestran que citalopram produce un alargamiento dosis dependiente del intervalo QT. Se ha descrito prolongación del segmento QT y " torsade de pointes" en una mujer de 83 años en tratamiento con amiodarona a las 3 semanas de añadirle citalopram, 20mg al día
- **BIBLIOGRAFÍA:** AEMPS: Nota informativa de seguridad: Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Publicado el 27 de octubre de 2011. Disponible en http://www.aemps.gob.es /informa/notasinformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm
  Fayssoil A, Issil J, Guerbaa M, Raynaud J-C, Heroguelle V. Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. Annales de Cardiologie et d'Angeiologie 2011; 60: 165-168

HIPERICO (HYPERICUM PERFORATUM) + AMIODARONA

Interacción entre AMIODARONA y HIPERICO (HYPERICUM PERFORATUM)

- **RIESGO:** Moderado
- **DOCUMENTACIÓN:** Escasamente Documentada
- **DESCRIPCIÓN:** El hipérico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la amiodarona al inducir su metabolismo mediado por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450
- **RECOMENDACIÓN:** Se recomienda suspender el hipérico y realizar un seguimiento clínico del paciente y del efecto del antiarrítmico los primeros días, mientras dure el efecto metabólico del hipérico
- **BIBLIOGRAFÍA:** Ficha técnica de Trangorex. https://sinaem4.agemed.es/consaem (consultado el 16 de junio de 2007)

OMEPRAZOL + HIPERICO (HYPERICUM PERFORATUM)

Interacción entre OMEPRAZOL y HIPERICO (HYPERICUM PERFORATUM)

- **RIESGO:** Moderado
- **DOCUMENTACIÓN:** Documentada
- **DESCRIPCIÓN:** El hipérico induce el metabolismo del omeprazol, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y posiblemente su efectividad
- **RECOMENDACIÓN:** Evitar esta asociación; si no es posible, controlar el efecto terapéutico del omeprazol, puede ser necesario ajustar las dosis

Figura 4. Pàgina web de Medinteract.net©, especialitzada en interaccions de medicaments i plantes medicinals[24]

de pointes sigui constatat, possible o probable. També dóna una llista dels fàrmacs que caldria evitar en cas de síndrome congènita de prolongament del QT, i algunes interaccions medicamentoses importants.

Interaccions medicamentoses

Sigui per l'efecte additiu de l'associació de fàrmacs amb toxicitat cardíaca, sigui per l'augment de les concentracions plasmàtiques i la toxicitat dels fàrmacs que poden causar prolongació del QT, els fàrmacs antiarítmics es metabolitzen principalment a través dels isoenzims 3A4 i 2D6 del citocrom P450, i inhibicions metabòliques a aquest nivell poden donar lloc, per tant, a toxicitats importants.

No és infreqüent que els pacients que reben aquest tipus de tractament estiguin polimedicats o siguin d'edat avançada, circumstància que fa que el risc d'interaccions i altres problemes relacionats amb els medicaments augmenti i també la necessitat de fer un seguiment estricte del pla terapèutic, seguiment per al qual són necessàries eines de suport. A Internet hem seleccionat un recurs disponible de producció espanyola anomenat *Medinteract.net*©, una base de dades especialitzada en interaccions medicamentoses i amb plantes medicinals orientada a professionals de la salut (figura 4).[24] Permet consultar les interaccions que presenta un principi actiu determinat o un medicament comercialitzat a Espanya, o una planta medicinal, o bé fer la validació de les possibles interaccions entre diferents medicaments d'una prescripció. Requereix registre.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 69

CONCLUSIONS

La gestió dels fàrmacs antiarítmics i d'altres utilitzats en el tractament d'arítmies cardíaques és complex. Són fàrmacs de marge terapèutic estret, amb capacitat proarítmica i implicats en nombroses interaccions medicamentoses. És necessari fer un seguiment acurat dels pacients tractats, conèixer els factors de risc associats i, en la mesura del possible, anticipar-se mitjançant atenció farmacèutica.

BIBLIOGRAFIA

1. lmendral J, Marín E, Medina O, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. Rev Esp Cardiol. 2001; 54(3):307-67.
2. Cañadas V, Moreno J, Pérez N, et al. ¿Hay un lugar para los fármacos antiarrítmicos? Rev Esp Cardiol.2010; 10(Supl.A): 69-77.
3. Brinavess® (Vernakalant). Fitxa tècnica. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf (consultat abril 2012).
4. Aliot E, Denjoy I. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide AF French Study Group. Am J Cardiol. 1996;77:A66-71.
5. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, *et al*. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006; 114:e257-354.
6. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med. 2000; 342:913-20.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Dronedarona (Multaq®): conclusiones de la revaluación de su relación beneficio-riesgo. Información para profesionales sanitarios. Última actualización 17/4/2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_16-2011.htm (consultat abril 2012).
8. Tveito A, Lines GT, Maleckar MM. Note on a possible proarrhythmic property of antiarrhythmic drugs aimed at improving gap-junction coupling. Biophys J. 2012;102(2):231-7.
9. Chaudhry GM, Haffajee CI. Antiarrhythmic agents and proarrhythmia. Crit Care Med. 2000;28 (10 Suppl.):N158-64.
10. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991; 324:781-8.
11. Jurado A, Rubio B, Martín R, *et al*. Potencial proarítmico de la amiodarona: ¿un riesgo subestimado?. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(3):292-4.
12. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. Ann Intern Med. 1997; 127:417-22.
13. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med 1989; 321; (6): 406–12.
14. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am College of Cardiology 1992; 20: 527-32.
15. BHAT Blocker Heart Attack Trial Reserche Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. JAMA 1982; 247: 1707-14.
16. Khavandi A, Wlaker PR. Flecainide cardiotoxicity precipitated by electrolyte imbalance. Caution with thiazide diuretics. Emerg med J. 2007; 24(5): e26.
17. Vivo RP, Krim SR, *et al.* Digoxin: current use and approach to toxicity. Am J Med Sci. 2008; 336(5): 423-8.
18. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. Journal of Women's Health 1998; 7: 747-57.
19. Risc d'allargament de l'interval QT i arítmies cardíaques per fàrmacs. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. Vol. 8, núm. 4 juliol-setembre 2010. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/bfvg042010.pdf (consultat abril 2012).
20. Agemed. Informe mensual Medicamentos de uso humano. Fluoroquinolonas y prolongación del intervalo QT: actualización de la información. Diciembre 2010. Disponible a: http://agemed.es/informa/informeMensual/2010/diciembre/informe-medicamentos.htm (consultat abril 2012).
21. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. Acta Psychiatr Scand. 2005; 111(3):171-6.
22. Health Canada. Safety information: Association of domperidone maleate with serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Disponible en: http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/domperidone_hpc-cps-eng.pdf (consultat abril 2012).
23. Arizona CERT. Center for education and research on therapeutics. Disponibile en: http://www.azcert.org (consultat abril 2012).
24. Medinteract.net. Interacciones entre principios activos, medicamentos y plantas medicinales. Disponibile a: http://medinteract.net (consultat abril 2012).
25. Agemed. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Disponible a: http://agemed.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm (consultat abril 2012).

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 70

ESPIGOLANT

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

NOCTURNAL LEG CRAMPS AND PRESCRIPTION USE THAT PRECEDES THEM

GARRISON SR, DORMUTH CR, MORROW RL, CARNEY GA I KHAN KM

ARCH INTERN MED 2012; 172 (2): 120-6

Les rampes nocturnes són contraccions involuntàries i doloroses de les cames o dels peus que es presenten durant el descans prolongat i que fan que la persona es desperti. Són freqüents en persones grans amb una prevalença d'entre el 37 i el 50% i es poden repetir diverses vegades en una mateixa nit. Malgrat l'alta prevalença d'aquest tipus de rampes, els tractaments són descoratjadors pels efectes del fàrmac administrat per evitar-les com podria ser el cas de la quinina, o bé per la ineficàcia del tractament aplicat com pot ser fer estiraments musculars o prendre suplements de magnesi.

Les rampes han estat associades a l'administració d'alguns medicaments però amb poca evidència documentada de la relació causa-efecte encara que aquesta podria ser una informació molt valuosa per als malalts de més edat en tractament amb diversos medicaments i que tenen tendència a tenir patir-ne.

Els tres grups de medicaments amb més potencial d'estar relacionats amb les rampes són els diürètics, les estatines i els agonistes adrenèrgics beta2 inhalats.

Els autors es van marcar l'objectiu de determinar com s'incrementava el nombre de tractaments de les rampes amb relació a l'administració d'aquests medicaments i en segon lloc establir diferències entre aquests tres grups pel que fa a augmentar la manisfestació de rampes nocturnes.

Amb aquesta finalitat van comparar el nombre de pacients amb quinina prescrita i dispensada després d'estar en tractament amb aquests fàrmacs, amb el nombre de pacients en què l'administració de la quinina havia estat anterior. Si els dos grups eren iguals i per tant no hi havia influència dels medicaments en les rampes la ràtio entre ells seria d'1 i si hi havia relació causal la ràtio superaria l'1.

Els autors van partir de la base de dades PharmaNet en la qual els farmacèutics de la Bristish Columbia (Canadà) registren les prescripcions dispensades independentment de qui sigui el pagador. Aquesta base de dades té enllaç amb els serveis mèdics i hospitalaris del sistema de salut públic a partir de 1996. Així, per a l'estudi van disposar de les dades d'una població de 4,2 milions de persones.

Com que el 30 de novembre del 2000 la quinina va passar a ser de dispensació amb recepta, per assegurar que els tractaments amb quinina eren nous i no continuació de tractaments començats sense recepta, l'estudi ca començar l'1 de desembre de 2001, és a dir, un any després de necessitar prescripció.

Els criteris d'inclusió van ser: tenir 50 anys o més, ja que les rampes no són tan freqüents en persones joves; haver rebut la primera prescripció de quinina entre l'1 de desembre del 2011 i el 30 de novembre del 2006; haver rebut una primera prescripció de diürètics, estatines o bé agonistes adrenèrgics beta2 inhalats un any abans o després de la primera prescripció de quinina i evidència documentada d'haver estat atesos pels serveis mèdics almenys dos anys abans i dos després de la data d'inici del tractament amb quinina, segons constava en la base de dades del Departament de Salut per eliminar possibles residents d'altres estats dels quals no es tindria prou informació mèdica.

També van quedar exclosos els pacients en diàlisi o amb diagnòstic de malària i esclerosi lateral amiotròfica per eliminar prescripcions d'aquests medicaments que no fossin motivades per rampes nocturnes. Com que molts d'aquests principis actius formen part de medicaments en combinació amb altres, es van excloure de l'estudi. L'única excepció van ser els diürètics estalviadors de potassi combinats amb tiazides, presentació molt freqüent al Canadà.

Així, doncs, van calcular el nombre de tractaments començats amb quinina l'any posterior a la introducció d'algun dels medicaments dels grups estudiats i els van comparar amb el nombre de tractaments instaurats l'any anterior a l'inici.

Dels resultats van observar que les prescripcions de quinina es van establir de manera significativa amb posterioritat a l'inici dels tractaments esmentats més que anteriorment. L'associació fou més important per als agonistes adrenèrgics beta2 inhalats que per a les estatines i no va ser diferent si anaven sols o acompanyats.

L'ús de diürètics tiazídics i en particular els diürètics estalviadors de potassi estava més relacionat amb les rampes nocturnes. Els diürètics de sostre alt i les estatines

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 71

s'hi veien poc relacionats. Cap dels medicaments estudiats com a controls, betablocadors i anticolinèrgics inhalats, es va poder associar a l'aparició de rampes.

Els autors comenten que haver tingut a disposició una extensa base de dades farmacoepidemiològica els ha permès relacionar l'ús d'aquests medicaments amb l'aparició de rampes, encara que l'evidència sigui limitada.

SERUM VACCINE ANTIBODY CONCENTRATIONS IN CHILDREN EXPOSED TO PERFLUORINATED COMPOUNDS

GRANDJEAN P, ANDERSEN EW, BUDTZ-JORGENSEN E, NIELSEN F, MOLBAK K, WEIHE P I COL·LABORADORS

JAMA 2012; 307(4): 391-7

Els compostos orgànics perfluorinats tenen quantitat d'aplicacions industrials i per tant formen part de nombrosos productes. Són productes que no es degraden fàcilment i continuen presents durant anys en l'aigua i les cadenes alimentàries. En les persones tenen una semivida d'eliminació d'almenys quatre anys, travessen la placenta i s'excreten amb la llet materna.

Estudis *in vitro* semblen mostrar que és possible que produeixin immunotoxicitat. Per aquest motiu els autors es van plantejar investigar inicialment els nivells de resposta immunològica després de l'administració de toxoide tetànic i diftèric a nens exposats a compostos orgànics perfluorinats com a indicadors de la immunotoxicitat d'aquest grup de productes.

L'estudi es va centrar en una comunitat de les Illes Fèroe on la ingesta freqüent de productes marins és causa d'exposició elevada a compostos orgànics perfluorinats. Hi van entrar els 656 nadons nascuts de part simple entre el 1999 i el 2001. La sanitat és gratuïta per als habitants de les illes, i als 3 mesos els nens reben la primera vacunació que consisteix en toxoide diftèric i tetànic a més d'immunització davant pertussis, polio i *Hemophilus influenzae* tipus B. Repeteixen les inoculacions als 5 i als 12 mesos. A l'edat de cinc anys reben un recordatori de diftèria i tètanus. Van fer un seguiment dels nens fins als set anys, amb dades a l'inici, a les quatre setmanes després del recordatori i als set anys. Un total de 587 nens van ser seguits totalment fins a aquesta edat.

De manera similar a estudis anteriors fets als Estats Units, els compostos perfluorinats van ser associats amb nivell d'anticossos menors a la vacunació de diftèria i tètanus. L'associació va ser més gran en els nens amb major exposició postnatal. Presentar el doble de concentració dels principals compostos perfluorinats a l'edat de cinc anys es va associar amb un 50% de descens de la concentració total d'anticossos i a l'edat de set, dada que representa el doble de probabilitats de resposta humoral inadequada.

És el primer estudi en nens, i el risc d'alteració de la immunitat s'estén a l'exposició prenatal, encara que els resultats d'aquesta anàlisi eren inconsistents.

ADVERSE DRUG REACTION DEATHS REPORTED IN UNITED STATES VITAL STATISTICS, 1999-2006

SHEPHERD G, MOHORN P, YACOUB K I MAY DW

ANN PHARMACOTHER 2012; 46:169-75

Com que les reaccions adverses a medicaments són una causa important de morbiditat i mortalitat durant els tractaments, els autors van revisar les dades recollides mitjançant el sistema d'estadístiques vitals dels Estats Units des de principis de l'any 1999 fins al 2006.

El National Center for Health Statistics recull i publica de manera anònima les dades sobre les característiques demogràfiques de les defuncions, amb assignació del codi corresponent segons la classificació internacional de malalties, que en aquest període de l'estudi era la desena revisió.

Aquesta desena revisió és més específica i detallada que l'anterior amb relació als fàrmacs que s'havien administrat al pacient durant tota la malaltia. En aquest punt la identificació de les defuncions per efectes adversos correspon als codis entre l'Y-40 i l'Y-59 específics per a classes de medicaments o substàncies biològiques que poden causar efectes adversos. No identifiquen medicaments de manera individual.

Les dades es van agrupar d'acord amb factors demogràfics per poder identificar tendències, i es van calcular per incidents per 100.000 habitants. Durant el període d'estudi de vuit anys es van avaluar 2.313.902 anys-persona i es van identificar 2.341 defuncions per reacció adversa a medicaments.

La presentació anual va ser de 0,08 a 0,12/100.000. La defunció per efecte adversos va ser significativament més probable en més grans de 55 anys amb risc més elevat per als que sobrepassaven els 75. Les defuncions per aquesta causa van ser més nombroses entre el homes que entre les dones, i més freqüents en les persones de color. Geogràficament, els nivells de presentació d'efectes adversos eren diferents entre els estats, i van ser significativament més alts en àrees extremadament rurals. Els fàrmacs més associats a les defuncions van ser anticoagulants, opiacis i immunosupressors.

Els autors comenten que aquesta informació hauria de ser objecte de més aprofundiment en estudis per poder dissenyar estratègies de prevenció millors.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 72

TERÀPIA INHALADA I FIBROSI QUÍSTICA

D. FERRÀNDEZ MARTÍ

Farmacèutic, Especialista en Farmàcia Hospitalària i Adjunt de l'Hospital d'Igualada

La fibrosi quística (FQ) és una malaltia de base monogenètica que es presenta amb afectació multiorgànica. Es caracteritza per una infecció crònica de les vies respiratòries que finalment porta a l'aparició de bronquièctasi i bronquilèctasi, insuficiència pancreàtica exocrina i disfunció intestinal, urogenital i de les glàndules sudorípedes.[1] Els primers símptomes i signes de la malaltia apareixen en la infància si bé un 5% dels pacients són diagnosticats a l'edat adulta (dades poblacionals d'Estats Units). A causa dels avenços en el tractament, més del 41% dels pacients arriba a l'edat adulta (18 anys) i el 13% sobreviu més enllà dels 30, motiu pel qual la fibrosi quística no es considera només una malaltia pediàtrica.

Pel que fa a la prevalença, varia en funció de l'origen ètnic de la població i és més prevalent en pacients de raça caucàsica. A Espanya, una de cada 50 persones és portadora sana de la malaltia i un de cada 5.000 nounats vius presenta la malaltia.[2]

PATOGÈNIA

Es tracta d'una patologia d'origen genètic, concretament és una malaltia d'herència autosòmica recessiva en la qual una mutació del braç llarg del cromosoma 7 afecta el gen que codifica per una proteïna (CFTR = *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que és l'encarregada de regular el pas d'ions a través de la membrana de les cèl·lules. Aquesta proteïna CFTR consisteix en un canal de clor regulat per AMPc que té un control directe sobre el flux de clor i indirectament sobre el sodi i l'aigua, i s'expressa gairebé exclusivament en cèl·lules de l'epiteli secretor fet que explica la fisiopatologia de la malaltia ja que aquests pacients tenen una afectació funcional dels òrgans amb secrecions exocrines.

APARELL RESPIRATORI

L'afectació de les vies respiratòries és pràcticament universal en els pacients amb FQ i és la manifestació més important en termes de símptomes i de necessitat

A Espanya, una de cada 50 persones és portadora sana de la malaltia i un de cada 5.000 nounats vius presenta la malaltia

de tractament, i la causa de mort més freqüent en els pacients que pateixen la malaltia. En les vies respiratòries inferiors, el primer símptoma és la tos que tendeix a fer-se crònica i produeix un esput viscós, purulent i molts cops de color verdós. Els períodes d'estabilitat clínica s'alternen amb les exacerbacions de la malaltia respiratòria que consisteixen en augment de la tos, pèrdua de pes, augment de l'esput i reducció de la funció pulmonar. Amb els anys, aquestes exacerbacions són més freqüents i la recuperació de la funció pulmonar és menys completa i dóna lloc a una insuficiència respiratòria, circumstància que afavoreix les infeccions freqüents del tracte respiratori que fan que el tractament consisteixi en drenatge de les secrecions i tractament amb antibiòtics per via oral i via intravenosa.

En les infeccions respiratòries que es produeixen durant el període inicial de l'FQ els microorganismes més aïllats són *l'Haemophilus influenzae* i *Staphylococcus aureus*. Amb el pas del temps és freqüent aïllar *Pseudomonas aeruginosa* a l'esput, i la incidència *d'H. influenzae* i *d'S.aureus* disminueix després dels 10 anys (figura 1). La pressió antibiòtica a què estan sotmesos aquests pacients fa que amb el transcurs del temps el microorganisme predominant a l'esput sigui la forma mucoide de *Pseudomonas aeruginosa* que acaba fent-se multiresistent. A l'esput d'aquests pacients poden aïllar-se també *Burkholderia cepacia*, *Xantomonas xilosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, i formes mucoides de *Proteus*, *Escherichia coli* i *klebsiella*. (figura 1).

TRACTAMENT DE L'AFECTACIÓ RESPIRATÒRIA

El tractament habitual de l'afectació respiratòria en FQ es fa amb antibiòtics (taula 2)[4], broncodilatadors

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 73

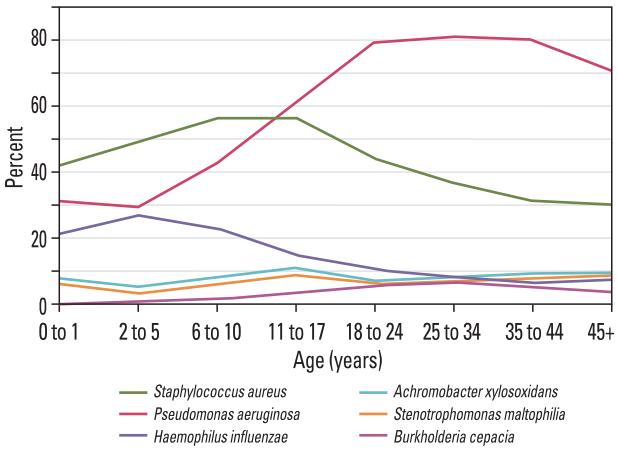


Figura 1. Gibson RL, Burns J, Ramsey BW Am J Resp Crit Care Med 2003; 168: 918-951

β-adrenèrgics i anticolinèrgics, agents que actuen sobre la depuració mucociliar, antiinflamatoris (corticosteroides orals, ibuprofèn,...) i fisioteràpia respiratòria. Molts pacients acaben requerint trasplantament pulmonar, amb l'FQ com la indicació més freqüent en nens. En el registre internacional, el trasplantament pulmonar en aquests casos representa el 55% dels trasplantament en el grup d'edat compresa entre 6 i 11 anys, i el 69% en els nens de 12-17 anys.[3]

TERÀPIA INHALADA: UNA OPORTUNITAT DE TRACTAMENT

En els últims temps, els fàrmacs inhalats han demostrat una efectivitat elevada en el tractament de l'afectació respiratòria en pacients amb FQ.[5] En aquesta sentit, hi ha hagut grans avenços en el camp de la tecnologia farmacèutica que ha desenvolupat gran nombre de dispositius per facilitar l'administració per via inhalada, com, per exemple, els nebulitzadors humits, de pols seca i de dosis mesurades. Així, actualment, hi ha un nombre elevat de fàrmacs utilitzats per via inhalatòria amb indicació per a FQ: antibiòtics, mucolítics i mobilitzadors mucociliars, antiinflamatoris, broncodilatadors i combinacions d'aquests. En general, tots aquests fàrmacs ofereixen l'avantatge de ser ben tolerats, d'aconseguir concentracions elevades de principi actiu al lloc diana i tenir menys efectes secundaris sistèmics. Quant al perfil de seguretat l'efecte secundari més freqüent als assajos clínics ha estat el bron-

Taula 2. Antibiòtics emprats en l'afecció respiratòria en la fibrosi quística

Antibiòtic		Dosi	Via d'administració	Freqüència (h)
Penicil·lines	Amoxicil·lina	50-100 mg/kg/dia	Oral	8
	Amoxicil·lina-àcid clavulànic	40-80 mg/kg/dia	Oral	8
		100 mg/kg/dia	i.v.	8
	Cloxacilina	100 mg/kg/dia	i.v.	6
		50 mg/kg/dia	Oral	6
	Piperacilina/ticarcilina	300 mg/kg/dia	i.v.	6
Cefalosporinas	Cefuroxima	30 mg/kg/dia	Oral	12
	Ceftazidima	200 mg/kg/dia	i.v.	8
	Cefepima	150 mg/kg/dia	i.v.	8
Altres betalactàmics	Aztreonam	150 mg/kg/dia	i.v.	6
	Imipenem	50-100 mg/kg/dia	i.v.	6
	Meropenem	60-120 mg/kg/dia	i.v.	6-8
Aminoglicòsids	Amikacina	20-30 mg/kg/dia	i.v.	24
	Gentamicina	6-15 mg/kg/dia	i.v.	24
	Tobramicina	5-10 mg/kg/dia	i.v.	24
	Tobramicina	300 mg	Inhalat	12
Altres antibiòtics	Ciprofloxacina	20-40 mg/kg/dia	Oral	12
		10-20 mg/kg/dia	i.v.	12
	Colimicina	1-2 x 10^6 U	Inhalat	12
	Trimetroprima sulfametoxazol	6 mg/kg/dia	Oral	12
		10 mg/kg/dia	i.v.	12
	Vancomicina	60 mg/kg/dia	i-v.	12

FONT: Protocol de diagnòstic i seguiment dels pacients amb fibrosi quística. M.I. Barri Gómez de Agüero, An pediatria (Barc). 2009; 71 (3) :250-264

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 74

coespasme. El mecanisme d'aquest efecte advers comú als fàrmacs inhalats és la irritació directa sobre les vies respiratòries motiu pel qual en alguns casos es recomana l'administració prèvia de broncodilatadors. L'administració d'aquest tractament coadjuvant permet prevenir l'aparició del broncoespasme i alhora afavorir la penetració del fàrmac.

ANTIBIÒTICS

En les últimes dues dècades s'ha incrementat molt l'ús d'antibiòtics inhalats a altes dosis en pacients amb FQ[5]. El tractament antibiòtic en aerosol assoleix concentracions elevades en la via aèria amb toxicitat baixa, això en permet l'ús de forma crònica. La rellevància clínica de la previsible aparició de resistències per l'ús continuat encara no ha estat demostrada, i malgrat la controvèrsia existent, sembla que no és important ja que en alguns casos s'ha observat que hi ha resposta *in vivo* tot i haver resistència *in vitro*.[6] La taula 3 descriu els antibiòtics més utilitzats en aerosol i també les dosis usades i la forma de preparació. Dos dels antibiòtics en aerosol més utilitzats són la tobramicina solució per inhalació i el colistimetat sòdic.

La solució de tobramicina per inhalació té el nom registrat de TOBI® (300 mg/5ml) i es comercialitza conjuntament amb un nebulitzador de flux reutilitzable PARI LC PLUS® i un compressor que nebulitza la solució a una velocitat constant de 4-6 l/min. També hi ha comercialitzada una altra tobramicina solució per inhalació amb el nom comercial de BRAMITOB® (300mg/4ml) que també utilitza un nebulitzador de flux i un compressor específic; i el TOBI PODHALER® pols seca per inhalació (28 mg càpsula dura) que és l'última presentació de tobramicina inhalada que s'ha incorporat al mercat, que també s'administra amb un dispositiu específic PODHALER®.

La molècula de tobramicina està carregada positivament mentre que les fibres de DNA i l'alginat de la *Pseudomonas aeruginosa*, ho estan negativament, fet que n'afavoreix la unió. Tot i així, els pacients amb FQ tenen una pressió parcial d'oxigen baixa deguda a l'esput, circumstància que pot dificultar l'accés de tobramicina i disminuir-ne l'eficàcia. Per aquests motius és necessari l'ús d'aquests dispositius d'inhalació ja que la penetració de l'antibiòtic a través de la paret bacteriana depèn de la velocitat de partícula i es veu afectada en ambients anaerobis.

El tractament amb tobramicina inhalada 300 mg dos cops al dia es fa de forma intermitent en cicles de 28 dies (28 dies de tractament i 28 dies de descans, pauta ON/OFF), per evitar la inducció de resistències tenint en compte que s'utilitza a dosis elevades. L'eficàcia en pacients amb FQ s'ha demostrat en assaigs en comparació amb placebo i s'ha observat una millora significativa de la funció pulmonar i una reducció de la densitat de *Pseudomonas aeruginosa* en l'esput.[7]

Taula 3. Antibiòtics usats en fibrosi quística en aerosol

Antibiòtics nebulitzats	Dosis cada 12 h	Preparació
Colistimetato de sodi GES[a] Promixin®[b]	1-3 milions (M)	1M + 4 ml de SF 2M + 2 ml de SF + 2 ml de AD
TOBI® (300 mg/5 ml)[a]; Bramitob® (300 mg/4 ml)[a]	300 mg amb cicles alterns (*on-off* 28 dies)	Sense diluir
Gentamicina[a,b]	80-160 mg	Fins a 4 ml de SF
Ceftazidima[a,b]	500-1.000 mg	Fins a 4 ml de SF
Amikacina[a,b]	500 mg (250 mg en nens)	Fins a 4 ml de SF
Aztreonam[a,b]	500-1.000 mg	Fins a 4 ml de SF
Ampicil·lina[b]	500-1.000 mg	5 ml d'aigua per a injecció
Vancomicina[b]	250 mg-5 mg/kg	500 mg diluïts en 8 ml AD
Anfotericina B[b]	25 mg	Dissolder vial 50 mg en 12 ml d'aigua estèril

AD: aigua destil·lada SF: sèrum fisiològic.

[a] Usats per Pseudomonas aeruginosa.

[b] Formulacions intravenoses dels antibiòtics usats per nebulització.

FONT: Antibioticoteràpia inhalada en la fibrosi quística. R.M. Girón Moreno et al / Arch Bronconeumol. 2011; 47 (Supl 6) :14-18

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 75

Els fàrmacs inhalats han demostrat una efectivitat elevada en el tractament de l'afectació respiratòria en pacients amb FQ

Generalment, la tobramicina inhalada és ben tolerada i no s'ha reportat toxicitat renal ni pèrdua d'audició en assaigs clínics, l'únic efecte advers va ser el broncoespasme que pot aparèixer durant la nebulització i per al qual es recomana l'ús de β-agonistes de forma preventiva.

El colistimetat sòdic presenta una àmplia experiència d'ús en pacients amb FQ, però hi ha pocs assaigs clínics controlats i aleatoritzats amb relació a placebo en aquesta indicació cosa que fa que actualment no s'inclogui a les guies americanes. Hi ha diverses presentacions, el Promixin® utilitza com a sistema aerosol l'I-neb®ADD®Philips Respironics, i el Colistimetat sòdic GES® que utilitza el dispositiu Pari LC Plus® o Pari e-flow®. Quant al perfil de seguretat de colistina sòdica és destacable també l'aparició de broncoespasme.

L'eficàcia d'aquests dos antibiòtics es va comparar en un assaig (colistina inhalada 80 mg/12h vs tobramicina inhalada 300mg/12h pauta On/Off) en el qual es va observar que la tobramicina era superior quant a la millora de la funció pulmonar, mentre que els dos règims de tractament van reduir la densitat de *Pseudomonas aeruginosa* a l'esput sense diferències significatives. Cal destacar que els pacients tractats amb tobramicina inhalada havien estat tractats prèviament amb colistina, però que havien estat naïfs a tobramicina inhalada.[8,9] Un altre estudi aconsella l'ús de tots dos en combinació, prioritàriament a la monoteràpia en infeccions per *Pseudomonas aeruginosa* amb biofilm,[10] però caldrien assaigs clínics amb la combinació per confirmar aquests resultats.

Hi ha altres antibiòtics inhalats utilitzats en pacients amb FQ com gentamicina, ceftazidima, amikacina, aztreonam, ampicil·lina, vacomicina i amfotericina B[6]. Últimament, al mercat espanyol s'ha comercialitzat l'aztreonam lisina (CAYSTON® 75mg) amb un nebulitzador electrònic eFLOW® que produeix un aerosol amb una distribució molt homogènia de mida de partícula que permet el dipòsit pulmonar perifèric després de només dos minuts d'inhalació. Als assaigs, l'aztreonam lisina ha demostrat una millora de la funció pulmonar i una reducció de la densitat de *Pseudomonas aeruginosa* a l'esput[5], amb un bon perfil de seguretat. També hi ha d'altres antibiòtics nebulitzats que estan en fases preclíniques com l'amikacina liposomal, levofloxacina, ciprofloxacina liposomal, fosfomicina/tobramicina[6].

MUCOLÍTICS I MOBILITZADORS MUCOCILIARS

Els pacients amb FQ presenten una alteració en la depuració de la mucositat ja que aquesta és més viscosa, així, els objectius del tractament van orientats a augmentar la freqüència del moviment ciliar, a augmentar la secreció de moc i a millorar-ne el flux per ajudar a eliminar les substàncies no desitjades i els agents patògens,[11] i alhora a estimular la tos productiva que actua com a expectorant per reduir la càrrega de moc ràpidament.

En aquest sentit, un dels mucolítics/mucomobilitzadors inhalats més usats és la dornasa-α. Es tracta d'una solució purificada de deoxiribonucleasa humana recombinant (rhDNasa) que elimina el DNA de l'esput procedent de la destrucció de neutròfils i bacteris i en redueix la viscoelasticitat. S'administra de forma inhalada una o dues vegades al dia, amb la mateixa pauta per a població adulta i pediàtrica, tot i que l'experiència d'ús en nens menors de 5 anys és limitada, per tant, només se'n recomana l'ús en casos en què els beneficis superin els riscos. L'efecte advers que cal monitoritzar més estretament en els pacients en tractament amb dornasa-α és la dispnea que apareix en un 17% dels casos. Són comuns també l'aparició de dolor toràcic, laringitis i faringitis i és possible que es produeixin canvis en la veu.

Un altre fàrmac utilitzat en aquesta indicació és el sèrum salí hipertònic nebulitzat a una concentració del 3% al 7% que indueix el flux osmòtic d'aigua cap al teixit mucós i rehidrata les secrecions i en millora la reologia. És un tractament ben tolerat però per evitar l'aparició de broncoespasme es recomana administrar prèviament un broncodilatador i fer la primera nebulització amb supervisió del clínic.[13,14] El sèrum salí hipertònic nebulitzat es considera una alternativa a la dornasa-α quan falla la resposta d'aquesta. Hi ha un nou fàrmac, el Denufosol tetrasòdic, que encara no

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 76

està al mercat i que presenta un mecanisme innovador. És un agonista selectiu dels receptors $P2Y_2$ que activa un canal alternatiu de clorurs[15] i així incrementa la hidratació de l'epiteli respiratori i millora la depuració mucociliar i la funció pulmonar. En un estudi fase II en pacients amb FQ, el Denufosol nebulitzat va millorar diversos paràmetres de funció pulmonar, i quant al perfil de seguretat, els efectes adversos com la tos o el broncoespasme després de la inhalació van ser similars en el grup placebo i en el grup de tractament.[5] Finalment, hi ha un altre principi actiu en fase preclínica, el Lancovutide (Moli1901) que és un activador del calci intracel·lular en uns canals de clorur alternatius que incrementa el transport de clor i la secreció de fluids cap a la superfície apical del tracte respiratori. En un estudi fase II s'ha observat una millora significativa de la funció pulmonar, amb una bona tolerància únicament observada en alguns casos d'irritació de gola i tos.[16,17]

ANTIINFLAMATORIS

Els pacients amb FQ presenten una inflamació crònica del tracte respiratori per això la utilització de corticoides inhalats permet reduir la inflamació endobronquial[18,19] i evitar els efectes secundaris derivats de l'administració de corticoides orals.[20] Els principis actius provats en pacients amb FQ han estat la budesonida, la beclometasona i el propionat de fluticasona. Diversos assaigs clínics[5] han mostrat eficàcia en la disminució de la hiperreactivitat bronquial i la millora de la tos i la dispnea, tot i que una revisió de Cochrane i alguns estudis conclouen que no hi ha prou evidència de benefici dels corticoides inhalats en pacients amb FQ.[21,22] En referència a la seguretat, els corticoides inhalats generalment es toleren bé sense afectar els nivells de cortisol urinari i sanguini, sense causar disminució de la reserva adrenal i sense causar un increment en les infeccions respiratòries.[23] Tot i així, últimament s'ha publicat un estudi que demostrava una desacceleració en el creixement lineal de nens prepuberals que havien estat tractats amb propionat de fluticasona més de 12 mesos en comparació amb placebo,[24] dada que fa pensar que es requereixen estudis de seguretat de l'ús de corticoides inhalats a llarg termini en pediatria.

Unes altres molècules estudiades i que podrien ser d'utilitat per la seva activitat antiinflamatòria bronquial són les antiproteases com ara l'alfa-1-antitripsina[25,26,27,28] i l'inhibidor de la leucoproteasa secretora (SLPI).[29,30] Aquests fàrmacs actuen inactivant l'elastasa i la proteasa produïdes pels polimorfonuclears que es troben en grans concentracions a l'esput dels pacients amb FQ i que actuen com a agents causals del procés inflamatori.

La combinació de dos fàrmacs per nebulitzar simultàniament pot ser útil per l'estalvi de temps que suposa al pacient que ha de prendre diversos fàrmacs per aquesta via

BRONCODILATADORS

Els broncodilatadors inhalats s'utilitzen en pacients amb FQ amb atòpia o en aquells que desenvolupen una hiperreactivitat de les vies aèries, secundària al dany bronquial.[31] El tractament amb broncodilatadors augmenta el transport mucociliar, redueix el dany causat per la inflamació a les vies aèries, augmenta la tolerància a l'exercici i disminueix la dispnea. Els broncodilatadors agonistes del receptor β_2-adrenèrgic més utilitzats són el salbutamol de curta durada[32,33] i el salmeterol com a agonista de llarga durada. Hi ha estudis que també han demostrat l'eficàcia dels anticolinèrgics inhalats com el bromur d'ipratropi en aquesta indicació.[34]

COMBINACIONS

La combinació de dos fàrmacs per nebulitzar simultàniament pot ser útil per l'estalvi de temps que suposa al pacient que ha de prendre diversos fàrmacs per aquesta via, però també pot ser beneficiós per utilitzar combinacions en les quals un fàrmac millori la tolerància de l'altre com per exemple la broncoconstricció causada per alguns antibiòtics que pot ser evitada si els administrem conjuntament amb un broncodilatador com el salbutamol. En aquest sentit s'ha estudiat la compatibilitat de diversos fàrmacs:[35,36,37] tobramicina, colistimetat sòdic, dornasa- , salbutamol, budesonida, sèrum salí hipertònic, cromoglicat, bromur d'ipratropi i N-acetil cisteïna. A la taula 4 i 5[5] es mostren els resultats d'un estudi d'estabilitat química i fisicoquímica

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 77

fets en mescles per inhalació. En aquest estudi van observar compatibilitat química en la combinació de solucions per inhalació de colistina i tobramicina amb salbutamol, i de tobramicina amb bromur d'ipratropi. Destacar també que totes les proves realitzades amb dornasa-α van mostrar incompatibilitat química per a la combinació amb altres fàrmacs inhalats.

CONCLUSIONS

A la fibrosi quística la utilització de medicaments per via inhalada per al tractament de la patologia pulmonar ha demostrat ser altament eficaç. Els antibiòtics més utilitzats en aquesta indicació són la tobramicina inhalada i el colistimetat sòdic, i el mucolític que ha demostrat més eficàcia en aquests pacients és la dornasa-α. El tractament amb corticoides inhalats presenta controvèrsia quant a l'eficàcia.

Actualment s'estan desenvolupant un nombre creixent de medicaments i de nous dispositius per nebulització per tractar aquesta malaltia, fet que demostra la importància d'aquesta via d'administració de fàrmacs en aquests pacients.

Taula 4. Chemical stability of combinations of inhalation solutions

Drugs	CROMO	SAL	IPRA	COLI	TOBRA	NAC	BUDE	FENO	HTS	DORNA	BENZA
CROMO		C [1][a]	C [1,2]	n.d.	n.d.	C [1]	C [1,2]	n.d.	n.d.	IC	IC [1]
SAL			C [1]	C [1][B]	C [1]	C [1]	C [1,2]	n.d.	n.d.	IC	n.d.
IPRA				n.d.	C [1]	C [3]	C [1]	C [4]	n.d.	IC	n.d.
COLI					n.d.	C [4]	n.d.	n.d.	n.d.	IC	IC [1]
TOBRA						n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	IC	n.d.
NAC							n.d.	C [3]	n.d.	IC	n.d.
BUDE								C [1]	n.d.	IC	n.d.
FENO									n.d.	IC	n.d.
HTS										IC	n.d.
DORNA											IC [5]

FONTS: DRUGS: CROM: cromolyn; SAL: salbutamol; IPRA: ipratropiumbromide; COLI: colistimethate sodium; TOBRA: tobramycin; NAC: N-acetylcysteine; BUDE: budesonide; FENO: fenoterol; HTS: hypertonic saline; DORN: dornase alfa; BENZ: benzalkonium chloride; C: compatible; IC: incompatible; n.d.: no data.
[a] [References] 1: [134]; 2: [242]; 3: [243]; 4: [246]; 5: [244] – [b] Preservative-free salbutamol.
Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. H. Heijerman et al. / Journal of Cystic Fibrosis 8 2009; 295–315

Taula 5. Physico-chemical stability of combinations of inhalation solutions

Drugs	Cromolyn	Salbutamol	Ipratropium bromide	Colistimethate sodium	Tobramycin	N-acetyl cysteine	Budesomide	Fenoterol	Hypertonic Saline	Domase alfa
Cromolyn	–	A	B	n.d.	n.d.	B	B	n.d.	n.d.	X
Salbutamol		–	A	B	A	A	B	n.d.	n.d.	X
Ipratropium bromide			–	n.d.	B	B	B	B	n.d.	X
Colistimethate sodium				–	n.d.	B	n.d.	n.d.	n.d.	X
Tobramycin					–	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	X
N-acetylcysteine						–	n.d.	B	n.d.	X
Budesomide							–	B	n.d.	X
Fenoterol								–	n.d.	X
Hypertonic Saline									–	X
Domase alfa										X

FONTS: A: miscible, grade A evidence, B: miscible, grade B evidence, n.d.: no data, X: not miscible. The highest grade of evidence for safe combination (A) is for combinations where chemical stability has been proven and aerosol characteristics are not altered. The second highest grade of evidence for safe combination (B) is for combinations where only chemical stability has been proven without study of aerosol characteristics. Wen chemical or physical incompatibility has been proven, drugs should not be mixed (X).
Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. H. Heijerman et al. / Journal of Cystic Fibrosis 8 2009; 295–315

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 78

BIBLIOGRAFIA

1. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L.Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, i Kurt J. Isselbacher, Eds. Harrison principios de Medicina Interna versió online. 16ª Edició. P: 8417-8433.
2. Web de la Federación Española de Fibrosis Quística http://www.fibrosisquistica.org/index.php?pagina=fibrosi
3. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : tenth official pediatric lung and heart / lung transplantation report —2007. AuroraP and col et al. J Heart Lung Transplant. 2007;26:1223–8
4. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. M.I. Barrio Gómez de Agüero, . An Pediatr (Barc).2009;71(3):250–264
5. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. H. Heijerman et al. / Journal of Cystic Fibrosis 8 2009; 295–315
6. Antibioticoteràpia inhalada en la fibrosis quística. R.M. Girón Moreno et al / Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 6):14-18
7. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patientswith cystic fibrosis. N Engl J Med 1993;328:1740–6
8. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J 2002;20: 658–64
9. Adeboyeku D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2006;5:261–3
10. Colistin-Tobramycin Combinations Are Superior to Monotherapy Concerning the Killing of Biofilm Pseudomonas aeruginosa. Herman and col et al. The Journal of Infectious Diseases 2010; 202(10):1585–1592
11. Wills PJ, Cole PJ. Mucolytic and mucokinetic therapy. Pulm Pharmacol 1996;9(4): 197–204
12. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis (Cochrane Review). Jones AP, Wallis CE. The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2003. Issue 3
13. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. Tarran R, Boucher RC. *N Engl J Med 2006;354:241–50*
14. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Cochrane Database Syst Rev 2005(3), doi:10.1002/14651858. CD001506.pub2 Art No: CD001506.pub2
15. Kellerman D, Rossi Mospan A, Engels J, Schaberg A, Gorden J, Smiley L. Denufosol: a review of studies with inhaled P2Y2 agonists that led to Phase 3. Pulm Pharmacol Ther 2008;21:600–7.
16. Zeitlin PL, Boyle MP, Guggino WB, Molina L. A phase I trial of intranasal Moli1901 for cystic fibrosis. Chest 2004;125:143–9.
17. Grasemann H, Stehling F, Brunar H, Widmann R, Laliberte TW, Molina L, et al. Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis. Chest 2007;131:1461–6
18. Konstan MW, Berger M. Infection and inflammation of the lung in cystic fibrosis. In: Davis PB, editor. Cystic fibrosis. New York: Marcel Dekker Inc; 1993.
19. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DWH. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1075–82
20. Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of alternate day prednisolone in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1991;87:245–6
21. Multicenter randomised controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Balfour-Lynn IM. *Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1356–62*
22. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Balfour-Lynn IM, Walters S, Dezateux C. Cochrane Database Syst Rev 2000; 1, doi:10.1002/14651858.CD001915 Art. No: CD001915
23. Wojtczak HA, Kerby GS, Wagener JS, Copenhaver SC, Gotlin RW, Riches DWH, et al. Beclomethasone diproprionate reduced airway inflammation without adrenal suppression in young children with cystic fibrosis: a pilot study. Pediatr Pulmonol 2001;32:293–302
24. De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, Desager K, Mouchet F, Proesmans M. Do inhaled corticosteroids impair long-term growth in prepubertal cystic fibrosis patients? Eur J Pediatr 2007;166:23–8.
25. McElvaney NG, Hubbard RC, Birrer P, Chernik MS, Caplan DB, Frank MM, et al. Aerosol 1-antitrypsin treatment for cystic fibrosis. Lancet 1991;337: 392–4.
26. Aerosol de alfa-1-antitripsina en el tratamiento de la fibrosis quística. J. Ferrer Calvete and col et al. An Esp Pediatr 1996;44:109-111.
27. Martin SL, Downey D, Bilton D, Keogan MT, Edgar J, Elborn JS, et al. Safety and efficacy of recombinant alpha1-antitrypsin therapy in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2006;41: 177–83
28. Griese M, Latzin P, Kappler M,Weckerie K, Heinzimaier T, Bernhardt T, et al. 1-antitrypsin inhalation reduces airway inflammation in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2007;29: 240–50
29. McElvaney NG, Doujaiji B, Moan MJ, Burnham MR, Wu MC, Crystal RG. Pharmacokinetics of recombinant secretory leukoprotease inhibitor aerosolised to normals and individuals with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1993;148:1056–60.
30. Vogelmeier C, Gillissen A, Buhl R. Use of secretory leukoprotease inhibitorto augment lung antineutrophil elastase activity. Chest 1996;110: 261S–6S.
31. Eggleston PA, Rosenstein BJ, Stackhouse CM, Alexander MF. Airway hyperreactivity in cystic fibrosis. Chest 1988;94:360–5
32. A placebo-controlled, double-blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. Konig P, Poehler J, Barbero GJ. *Pediatr Pulmonol 1998;25:32–6*
33. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. *Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD003428.*
34. The inhaled bronchodilators ipratropium bromide and metaproterenol in adults with CF. Weintraub SJ, Eschenbacher WL. *Chest 1989;95: 861–4.*
35. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 14th ed. ASHP; 2006
36. Drugdex database: http://www.thomsonhc.com
37. Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Inhalation solutions: which ones are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. J Cyst Fibros 2006;5:205–13

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 79

TAPENTADOL RETARD: NOU FÀRMAC OPIODE PER AL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC

L. CASALS[1], M. VILELLA[1], N. CARRASCO[2], E. DÍAZ-MUNÍO[2], J.J. MACHÍ[2], T. CASASÍN[3], M. ARRANZ[4], M.J. REVILLA[4]

[1]Estudiant de farmàcia en pràctiques tutelades, [2]Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Viladecans, [3]Cap de servei, Hospital de Viladecans, [4]Tècnic laboratori, Hospital de Viladecans

Tapentadol és un fàrmac analgèsic d'acció central d'última generació, que han aprovat l'FDA (Food and Drug Administration), la EMA (European Medicines Agency) i l'AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) per al tractament del dolor crònic intens.

Els dos mecanismes d'acció que presenta, l'agonisme μ-opiode i la inhibició de la recaptació de noradrenalina, permeten abordar el dolor des de diferents mecanismes fisiològics. Aquesta combinació podria representar un augment de l'eficàcia analgèsica i també atenuar els efectes adversos dels agonistes del receptor μ-opiode.[1]

El dolor és un dels motius de consulta mèdica més comuns a Espanya i representa un problema important de salut pública per l'impacte que té en la qualitat de vida del pacient. El dolor crònic es caracteritza per una durada de més de sis mesos amb una intensitat igual o superior a cinc punts de l'escala analògica visual (EVA) en l'últim episodi i acostuma a ser difícil de tractar. El dolor crònic es pot classificar com a oncològic i no oncològic. Ambdós poden ser d'origen nociceptiu, neuropàtic o mixt. El dolor nociceptiu el causa una lesió dels teixits corporals. En canvi el dolor neuropàtic el desencadena una lesió o disfunció del sistema nerviós central o perifèric i no sol tenir una bona resposta al tractament amb analgèsics convencionals. I el dolor mixt té un component neuropàtic i un de nociceptiu.

INDICACIONS[2]

Està indicat en adults per alleujar el dolor crònic intens que només es pot tractar adequadament amb un analgèsic opioide.

Actualment, tapentadol està comercialitzat al nostre país en forma de comprimits d'alliberació controlada de 50, 100, 150, 200 i 250 mg. Pròximament sortirà al mercat en forma de comprimits d'alliberació immediata.

El tapentadol està indicat en adults per alleujar el dolor crònic intens

FARMACODINÀMIA

Aquest fàrmac és un analgèsic potent que combina dos mecanismes d'acció: actua com un opioide agonista del receptor μ i té propietats addicionals sobre la inhibició de la recaptació de la noradrenalina. S'ha observat que hi ha una contribució relativa diferent de cada un dels mecanismes d'acció del fàrmac: el component opioide actua predominantment en els efectes antinociceptius de tapentadol mentre que la inhibició de la recaptació de noradrenalina intervé predominantment en el dolor neuropàtic.[4]

Taula 1. Característiques i propietats de Tapentadol oral d'alliberació prolongada[3]

FORMA COMERCIAL
Comprimits d'alliberació prolongada de 50, 100, 150, 200, 250 mg de tapentadol (en forma d'hidroclorur) (Palexia®). Pròximament disponibles les formes d'alliberació immediata.
INDICACIÓ
Control del dolor crònic intens en adults, només tractable adequadament amb un analgèsic opioide.
POSOLOGIA
Administració via oral de 50-250mg, cada 12 hores. Increments de 50 mg, dos cops al dia cada tres dies.
PERFIL FARMACOCINÈTIC
Temps fins a la concentració sèrica màxima : 3-6h Unió a proteïnes plasmàtiques : 20% Eliminació principalment per metabolisme hepàtic.
EFECTES ADVERSOS MÉS FREQÜENTS
Nàusees, mareig, restrenyiment, mal de cap, somnolència.

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 80

FARMACOCINÈTICA

Tapentadol s'absorbeix de forma ràpida i completa. Per un metabolisme de primer pas considerable, la biodisponibilitat en dejú és del 32%. Les concentracions sèriques màximes s'aconsegueixen entre 3 i 6 hores després de l'administració d'un comprimit d'alliberació prolongada. Es distribueix àmpliament per tot l'organisme i presenta una unió a proteïnes plasmàtiques del 20%. A diferència d'altres fàrmacs opioides com codeïna o tramadol, els seus metabòlits són farmacològicament inactius. Per tant, l'analgèsia és deguda a l'acció de la molècula principal, fet que evita els efectes indesitjables de l'activitat derivada dels altres metabòlits. El 97% del fàrmac és metabolitzat i el 3% restant s'elimina de manera inalterada per orina. La principal via de metabolització és la glucuronoconjugació per l'enzim UGT (uridindifosfoglucuronat glucuronosil transferasa). Els metabòlits inactius s'eliminen per via renal.

POSOLOGIA

La pauta posològica s'ha de personalitzar en funció de la intensitat del dolor del pacient i dels tractaments previs rebuts.

La dosi inicial recomanada és de 50 mg de tapentadol retard cada 12 hores. Un cop iniciat el tractament, la dosi s'augmentarà individualment fins a un nivell que proporcioni una analgèsia adequada amb els mínims efectes adversos. En general, si es requereixen augments de dosi, els increments recomanats són de 50 mg, dos cops al dia, cada tres dies.

La pauta posològica s'ha de personalitzar en funció de la intensitat del dolor del pacient i dels tractaments previs rebuts

Si el pacient ha esta tractat prèviament amb altres analgèsics opioides, les dosis inicials seran probablement més elevades. Es recomana fer la conversió de dosis amb relació a la pauta de l' opiaci anterior *(Taula 2)*.

En casos de suspensió brusca del tractament es poden produir símptomes d'abstinència. Així, doncs, és aconsellable disminuir la dosi gradualment.

S'han fet estudis en grups de pacients amb diferents graus d'alteració de la funció renal i la conclusió és que no és necessari ajustar la dosi en insuficiència renal lleu o moderada, però la falta de dades no recomana l'ús de tapentadol en pacients amb afectació renal greu.

Per altra banda, en pacients amb insuficiència hepàtica lleu tampoc és necessari ajustar la dosi, si bé cal tenir precaució en pacients amb insuficiència hepàtica moderada (inici amb 50 mg cada 24h). No es recomana en casos d'insuficiència hepàtica greu ja que no hi ha estudis.

Taula 2. Conversió de dosi entre opiacis[4]

Tractament previ	**Amb una dosi de:**				
Morfina, oral (mg/d)	40 mg/d	80 mg/d	120 mg/d	160 mg/d	Una titulació de fins a 2 x 250 mg/d és possible amb tapentadol retard
Oxicodona, oral (mg/d)	20 mg/d	40 mg/d	60 mg/d	80 mg/d	
Oxicodona/naloxona, oral (mg/d)	20/10 mg/d	40/20 mg/d	60/30 mg/d	80/40 mg/d	
Tramadol, oral (mg/d)	200 mg/d	400 mg/d	—	—	
Hidromorfona, oral (mg/d)	4 mg/d	8 mg/d	—	16 mg/d	
Fentanil, transdèrmic (µ/h)	12 µ/h	25 µ/h	50 µ/h	75 µ/h	
Buprenorfina, transdèrmic (µ/h)	—	35 µ/h	52,5 µ/h	70 µ/h	
Tapentadol, oral (mg/d)	100 mg/d	200 mg/d	300 mg/d	400 mg/d	

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 81

CONTRAINDICACIONS

El tapentadol està contraindicat en pacients amb:

- Hipersensibilitat al principi actiu
- Depressió respiratòria important
- Asma bronquial aguda o greu o hipercàpnia
- Ili paralític
- Intoxicació aguda per alcohol, hipnòtics, analgèsics que actuen a nivell central o principis actius psicotròpics

INTERACCIONS

Tapentadol té poques interaccions farmacocinètiques amb altres fàrmacs degut a l'escassa metabolització pel citocrom P450. Tot i així, s'ha d'evitar el tractament amb aquest fàrmac en pacients que rebin inhibidors de la monoaminooxidasa (IMAO) o els que n'hagin rebut els últims 14 dies, ja que poden incrementar les concentracions de noradrenalina a nivell sinàptic i provocar reaccions adverses cardiovasculars com crisis hipertensives.

Medicaments com benzodiazepines, barbitúrics i opioides poden augmentar el risc de depressió respiratòria si es prenen conjuntament amb tapentadol i els depressors del sistema nerviós central (antihistamínics H1, alcohol, benzodiazepines...) poden augmentar l'efecte sedant.

En casos aïllats s'ha informat de síndrome serotoninèrgica en pautes que combinaven tapentadol i medicaments serotoninèrgics tals com inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS).

S'ha d'actuar amb precaució si s'administra concomitantment amb tapentadol medicaments inductors enzimàtics potents (rifampicina, fenobarbital...), ja que podrien provocar una disminució de l'eficàcia o al risc de reaccions adverses.

S'ha d'evitar el tractament de tapentadol en pacients que rebin inhibidors de la monoaminooxidasa (IMAO)

Les reaccions adverses més freqüents es donen en el tracte gastrointestinal i al sistema nerviòs central

EFECTES ADVERSOS

Les reaccions adverses més freqüents es donen en el tracte gastrointestinal i al sistema nerviós central: nàusees, marejos, somnolència, cefalea i restrenyiment.

Pel fet de ser un agonista de receptors opioides μ, tapentadol té potencial d'abús i addicció i requereix un control estricte de l'ús.

A continuació es mostra una taula amb les reaccions adverses que poden aparèixer durant el tractament amb tapentadol de manera molt freqüent (≥1/10), freqüent (≥1/100 i <1/10) i poc freqüent (≥1/1000 i <1/100). *(Taula 3)*

EFICÀCIA CLÍNICA

Tot i que la morfina és l'opiaci de referència, els estudis duts a terme fins ara han comparat tapentadol amb oxicodona. Els estudis analitzats han utilitzat tapentadol com a tractament analgèsic en dolor crònic de moderat a greu: artrosi de genoll[5], dolor lumbar crònic[6] i neuropatia diabètica[7].

En l'anàlisi conjunta de dades dels assajos de fase III, aleatoritzats i de doble cec de 15 setmanes de tractament, en pacients amb dolor crònic per artrosi de genoll o lumbàlgia, es va avaluar l'eficàcia i la seguretat de tapentadol d'alliberació prolongada (TAP) 100-250 mg, dues vegades al dia, en comparació a oxicodona d'alliberació controlada (OTC) 20-50mg i placebo.[8] Van ser avaluat un total de 2.974 pacients per a l'anàlisi de seguretat i 2.968 per a l'anàlisi d'eficàcia. Comparat amb placebo, el tractament amb tapentadol o oxicodona va mostrar reduccions significatives del dolor al cap de 12 setmanes i al final del tractament i tapentadol va ser considerat no inferior a oxicodona.

Un assaig de fase III, doble cec i de duració 15 setmanes, va avaluar la seguretat i l'eficàcia de tapentadol comparada amb la de placebo.[7] Van ser analitzats

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 82

Taula 3. Reaccions adverses[2]

ÒRGAN o SISTEMA	FREQÜÈNCIA		
	MOLT FREQÜENTS	FREQÜENTS	POC FREQÜENTS
Trastorns del metabolisme i de la nutrició		Disminució de la gana	
Trastorns sistema nerviós central	Marejos, somnolència, cefalea	Alteracions en l'atenció, tremolors, contraccions musculars involuntàries.	
Trastorns oculars			Alteracions visuals
Trastorns cardíacs			Augment i disminució de la freqüència cardíaca
Trastorns vasculars			Hipotensió
Trastorns respiratoris		Dispnea	
Trastorns gastrointestinals	Nàusees, restrenyiment	Vòmits, diarrea, dispèpsia	
Trastorns de la pell		Pruïja, hiperhidrosi, exantema	
Trastorns renals i urinaris			Dificultat per orinar, pol·laciúria
Trastorns de l'aparell reproductor			Disfunció sexual
Trastorns generals		Astènia, cansament, sensació de canvi en temperatura corporal, sequedat de mucoses, edema	

588 pacients que presentaven dolor neuropàtic. Aquest assaig constava d'una fase oberta de titulació en què només s'administrava tapentadol i una segona en què hi havia una tria aleatòria entre tapentadol i placebo. Dels 588 pacients inicials només 395 (196 placebo i 199 tapentadol) van entrar en la segona fase. En aquesta, tapentadol va ser significativament superior a placebo. En quan a l'aparició d'efectes adversos un 11,2 % de pacients amb tapentadol va presentar algun efecte advers i un 5,7% va presentar algun efecte advers a placebo.

Fa poc va sortir publicat un article que presentava dos casos clínics en els quals es feia una titulació ràpida de la dosi de tapentadol en pacients hospitalitzats amb dolor mal controlat. Aquest ajustament de dosi es va fer en absència d'efectes adversos i va permetre un control adequat del dolor en un temps molt curt.[9]

SEGURETAT

Segons l'anàlisi conjunta de Lange[8], la incidència global de trastorns gastrointestinals va ser significativament menor en el grup de tapentadol (42,8% [420/981]) que en el d'oxicodona (65,6% [657/1001]). Quant a alteracions del sistema nerviós, en el grup de tapentadol van representar un 40,2% mentre que amb oxicodona van ser del 46,3%, i els resultats són similars també en nombre de trastorns cutanis: 13,5 % de tapentadol contra 23,7% d'oxicodona. El percentatge de pacients que van interrompre el tractament va ser més gran amb oxicodona (61,7% [616/999]) que amb tapentadol (43,5% [425/978]).

Es requereixen més estudis per avaluar el perfil analgèsic del tapentadol ja que no hi ha comparacions directes amb altres opioides, a banda d'oxicodona, o estudis a llarg termini

Encara no se n'ha establert la seguretat i l'eficàcia en població pediàtrica, per tant, no es recomana en aquesta població. En dones embarassades no s'han fet

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 83

Taula 4. Comparativa de preus de diferents analgèsics opiacis i opioides

	Dosi	Especialitat farmacèutica	PVP IVA* envàs	Preu al mes (€)
Morfina, oral (mg/d)	40 mg/d	MST continus 10mg/60 comp + MST cont. 30mg/60 comp	38,24€(60 comp)	19,12€
Oxicodona, oral (mg/d)	20 mg/d	Oxycontin 20mg/28comp	30,60€(28comp)	32,79€
Tapentadol, oral (mg/d)	100 mg/d	Palexia retard 100mg/60comp	88,05€(60 comp)	44,03€

*Preus segons: *"Catálogo de Medicamentos 2012. Consejo general de colegios oficinales de farmacéuticos".*

estudis i aquest fàrmac està considerat una substància de classe C així, doncs, no està recomanat en embaràs ni en lactància.

CONCLUSIONS

Els opioides clàssics són importants per tractar el dolor d'evolució llarga i tenen un gran potencial per ser utilitzats entre pacients seleccionats. Tot i així, l'ús acostuma a quedar limitat per la freqüència d'efectes adversos que potencia la discontinuació dels tractaments.

En els estudis publicats, tapentadol ha demostrat una eficàcia similar a oxicodona en el tractament del dolor crònic. En aspectes de seguretat, aquest fàrmac sembla presentar un perfil de tolerabilitat superior a oxicodona. Per tant, podria representar un avantatge quant al perfil favorable d'efectes adversos.

Clarament, es requereixen més estudis per avaluar el perfil analgèsic del tapentadol ja que no hi ha comparacions directes amb altres opioides, a banda d'oxicodona, o estudis a llarg termini. A més, en molts dels estudis es compara amb placebo, i, per tant, dóna informació insuficient de l'eficàcia. En la pràctica clínica diària el tapentadol està essent utilitzat àmpliament en dolor oncològic, tot i que falten publicacions per a aquesta indicació.

S'ha de tenir en compte que el preu de tapentadol és superior al de la resta d'alternatives disponibles fins ara *(taula 4)*. Probablement, l'ús hauria d'estar limitat a aquells casos en què no es puguin utilitzar altres opiacis ja sigui per manca d'eficàcia o per efectes adversos.

BIBLIOGRAFIA

1. Tzschentke TM, Christoph T, Kogel B, et al. (-)-(1R,2R) -3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. J Pharmacol Exp Ther 2007;323:265-76
2. Fitxa tècnica de Palexia® retard. AEMPS.
3. Sheridan M. Tapentadol Extended Release. Drugs 2012; 72(3): 375-393
4. Torres LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. Rev Soc Esp Dolor 2011; 18(5):283-290
5. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig 2010; 30: 489-505
6. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010; 11 (11): 1787-804
7. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and eficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy : results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011; 27: 151-62
8. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain.. Advances in therapy 2010; 27(6): 381-399
9. Alonso Atienza P, Valdés Vilches L F, Robles Domínguez F, Ballesteros Chaves A D, González López R, Sánchez del Águila M J. Ajuste rápido de dosis de tapentadol en el tratamiento del dolor mal controlado. Rev Soc Esp Dolor 19 2012; 1: 18-20

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 84

L'ÈTICA DE LA RECERCA. LA PARTICIPACIÓ D'ESTUDIANTS EN PROJECTES DE RECERCA I ALTRES CONSIDERACIONS

P. MODAMIO[1], E.L. MARIÑO[2]

[1]Facultat de Farmàcia, Coordinadora per la Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia de l'assignatura treball dirigit,
[2]Facultat de Farmàcia, Membre de la comissió de bioètica de la Universitat de Barcelona

Sens dubte, els avenços actuals en informàtica han estat un element essencial per detectar errors i també possibles fraus en publicacions científiques i no tan científiques, que inclouen una àmplia varietat de situacions entre les quals hi ha problemes de la publicació repetida de resultats, la publicació de dades a vegades inventades i/o falses, irregularitats en les citacions bibliogràfiques i també problemes d'autories, entre altres.

A nivell europeu, el *Committee on Publication Ethics*[1], creat el 1997, ha demostrat una gran preocupació i una gran activitat per aquestes qüestions i ha proporcionat àmplia bibliografia sobre el tema, no podem deixar de ressenyar, per exemple, les *Guidelines on authorship*[2] publicades ja l'any 1985 per l'*International Committee of Medical Journal Editors*[3] (ICMJE) i l'última actualització del 2010 de les conegudes com *Uniform Requirements For Manuscripts Submitted To Biomedical Journals: Writing and Editing For Biomedical Publication*[3].

La nostra institució, la Universitat de Barcelona, també ha estat capdavantera en aquestes qüestions. Així, la comissió de bioètica de la Universitat de Barcelona[4] (CBUB), ben conscient de la problemàtica d'algunes de les situacions produïdes i volent ser proactiva per evitar-les, ja el novembre del 2009 va elaborar dos comunicats que van ser enviats, almenys en el cas de la Facultat de Farmàcia, tant al professorat com a la resta de personal docent i investigador, i es van fer públics per a tots els col·lectius.

Atès el seu caràcter clarificador, a continuació donem la còpia literal de tots dos comunicats.

COMUNICAT DE LA CBUB SOBRE LA PARTICIPACIÓ D'ESTUDIANTS EN PROJECTES DE RECERCA

En relació amb la participació d'estudiants de la Universitat de Barcelona en projectes de recerca dirigits per professors i investigadors d'aquesta universitat, la CBUB vol transmetre a la comunitat universitària les consideracions següents:

La participació d'estudiants en projectes de recerca es pot plantejar de maneres diferents, segons la finalitat que es busqui amb aquesta participació. El primer supòsit inclou els projectes de recerca en què els estudiants es recluten de manera del tot semblant a com es reclutarien persones externes a la Universitat pels mitjans més habituals: anuncis en mitjans de comunicació, en taulers d'anuncis dels diferents Centres universitaris, dels Departaments, o altres de semblants. En aquests casos, la participació dels estudiants com a subjectes d'experimentació és merament passiva i la compensació que en puguin rebre ha de ser la mateixa que qualsevol altre voluntari que no formi part de la comunitat universitària. En aquest primer supòsit, per tant, l'estudiant no incorpora cap o molt poc valor afegit formatiu com a conseqüència de la seva participació en un projecte de recerca i, en conseqüència, no n'ha de rebre cap tipus de compensació acadèmica.

El segon supòsit fa referència als casos en què la participació d'estudiants en projectes de recerca incorpora un valor formatiu de primer ordre i la seva participació pot ser qualificada d'activa, per-

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 85

què és una manera amb la qual l'estudiant és introduït en l'aprenentatge dels projectes de recerca (finalitat, disseny, metodologia, reclutament de subjectes, anàlisi i valoració dels resultats) sempre sota la tutoria efectiva de l'investigador principal del projecte. La formació a què aquí ens referim ha d'incorporar també la conscienciació i l'educació dels estudiants que participin d'aquesta manera en un projecte de recerca en els aspectes ètics relacionats amb la recerca i en el compliment dels protocols ètics corresponents. D'aquesta manera, els estudiants poden habituar-se als processos de recerca en el seu doble paper de voluntaris subjectes de l'experimentació i de futurs investigadors. Naturalment, aquesta formació ha de poder ser controlada, avaluada i quantificada, i s'han d'especificar clarament les activitats que haurà de realitzar l'estudiant dins de cada projecte de recerca en què participi, així com les obligacions relatives al temps de dedicació i el respecte als principis ètics en recerca, informació que l'estudiant ha de conèixer abans de que s'incorpori al projecte. Correspon als Departaments elaborar i establir el procediment concret per dur a terme el control, avaluació i quantificació de la participació activa d'estudiants en projectes de recerca.

A banda del que s'acaba de dir, els Departaments que ofereixin als estudiants la possibilitat de participar de manera activa en projectes de recerca, han d'oferir al mateix temps mecanismes alternatius als estudiants que no desitgin participar en aquests projectes. Aquests mecanismes alternatius poden ser, entre altres, comentaris sobre experiments ja realitzats, recerca bibliogràfica, documental o altra, treball de processament de dades, participació en estudis experimentals com a col·laboradors, observadors, etc. sempre que aquests projectes tinguin un valor formatiu directe per als estudiants i que aquests en realitzin algun tipus d'estudi o d'anàlisi que sí ha de tenir, naturalment, l'adequada valoració acadèmica d'acord amb el que s'hagi establert a cada Departament.

Finalment, cal que els investigadors tinguin en compte el Comunicat de la CBUB sobre possibles problemes ètics en les publicacions científiques aprovat per aquesta Comissió.

Barcelona, novembre 2009

COMUNICAT DE LA CBUB SOBRE POSSIBLES PROBLEMES ÈTICS EN LES PUBLICACIONS CIENTÍFIQUES

La CBUB ha discutit darrerament els possibles problemes de tipus ètic que es poden plantejar a l'hora de publicar els resultats de la recerca, així com les recomanacions que al respecte han fet instàncies com el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) i el Committee on Publication Ethics (COPE). Per tal de reduir la incidència de problemes en aquest tipus de comunicació científica, la CBUB ha considerat oportú emetre el Comunicat que figura a continuació.

QÜESTIONS D'AUTORIA

Cal recordar que el llistat d'autors d'un article serveix per donar a conèixer a la comunitat científica qui ha realitzat el treball i qui se'n fa responsable. Per això, la inclusió d'un individu com a autor s'ha de basar només en:

- *Contribucions substancials en la concepció, disseny, recollida de dades i/o l'anàlisi o la interpretació de les mateixes.*
- *Redacció de l'article o revisió crítica amb importants aportacions intel·lectuals.*
- *Aprovació final de la versió sotmesa per a publicació.*

Cal fer notar que l'aportació, en major o menor grau, en totes i cada una d'aquestes activitats és el que qualifica a una persona com a autor/a. L' aportació dels fons necessaris per a la recerca, la simple

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 86

recollida de dades o la supervisió general del grup de recerca no justifiquen l'autoria d'un article.

La CBUB és conscient de que els criteris esmentats poden resultar en contradicció amb la possible pràctica de limitar la tasca d'un investigador d'un grup a la generació de dades, reservant les altres tasques a membres més sèniors o especialitzats del grup, i també amb el dret que es puguin atorgar alguns caps de grup de figurar com a autors només pel fet de ser els responsables del finançament de l'estudi o de donar-ne el vist i plau a la publicació.

Els punts anteriors porten a considerar el fenomen del regals d'autoria. La inclusió d'un individu com a autor sense que es compleixin els requeriments esmentats pot ser un present a un cap de grup o de departament (el qual malauradament ho pot considerar gairebé de rigor) o a un altre investigador amb la intenció més o menys declarada de rebre un favor similar. En qualsevol dels casos, aquesta pràctica és èticament inadmissible.

També cal esmentar les conseqüències que té el fet de recórrer a individus que redacten un article i dels quals no se'n fa cap esment. Òbviament, si es tracta de redactors professionals el seu nom no tindrà cabuda entre els autors, però sí és necessari que s'hi assenyali la seva contribució, normalment al final de l'article.

També és ben evident que no resulta acceptable excloure de la llista d'autors a qui reuneixi les condicions abans esmentades. Tal com diu l' ICMJE, tots els qui figuren com a autors ho han de merèixer i tots aquells que no ho mereixin no hi han de figurar. Tanmateix, és recomanable que hom reconegui les distintes contribucions parcials en l'apartat "reconeixements", habitualment al final del text.

POSSIBLES PROBLEMES

Sovint es poden plantejar disputes sobre què constitueix una aportació substancial o què no ho és. Per tal d'evitar-les, convindria que la qüestió de l'autoria es plantegés de bon principi i que la discussió continués de manera franca a mesura que l'estudi es desenvolupa, particularment si hi ha més gent que s'hi veu involucrada. La consulta a les recomanacions publicades per l' ICMJE i el COPE pot ser d'ajut per resoldre els problemes relacionats amb l'autoria o per reduir-ne la seva incidència.

Cal també remarcar que tots els autors haurien de veure la versió final de l'article que es sotmetrà per a publicació, per tal que puguin rebutjar la inclusió del seu nom si no hi estan d'acord. Això pot ser molt important en els casos —afortunadament escassos— en els quals un article és posteriorment retractat

Barcelona, novembre 2009

Per finalitzar, només assenyalar que la Universitat de Barcelona, poc després l'any 2010 va establir el codi de bones pràctiques en recerca de la UB, que per la seva extensió no incloem aquí, però que recomanem llegir atès l'interès que té i el fàcil accés[4].

Per saber-ne més: observatori de bioètica i dret de la Universitat de Barcelona, a: http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/index.php?lang=ca_ES

BIBLIOGRAFIA

1. Committee on Publication Ethics. Accés 2 de maig del 2012. Disponible a: http://www.publicationethics.org/
2. Guidelines on authorship. International Committee of Medical Journal Editors. BMJ 1985; 291:722
3. International Committee of Medical Journal Editors. Accés 2 de maig del 2012. Disponible a: http://www.icmje.org/
4. Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona. Accés 2 de maig del 2012. Disponible a: http://www.ub.edu/recerca/comissiobioetica.htm

NORMES DE PUBLICACIÓ

PRESENTACIÓ

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

Pàgina primera:

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

Pàgina de text:

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

Bibliografia:

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

– ***Article estàndard***

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

– ***Capítol de llibre***

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

– ***Article d'Internet***

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

– ***Part d'una pàgina o web***

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

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

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 88

FARMACÈUTICS INNOVADORS

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

Apollinaire Bouchardat (Isle-sur-Serein ,1806 - París, 1886)

El personatge. Fill de família humil, Apollinaire va descobrir el món de la química de la mà del seu pare, Jean Baptiste, adober de professió. Després i encara ben jove, va ser confiat al seu oncle, farmacèutic a Avallon. Es va casar amb Anne-Antoinette Malot amb la qual va tenir dos fills: Jean (metge) i Gustave (farmacèutic), que van seguir els camins marcats pel pare tant en dedicació al treball com en dignitat professional.

El farmacèutic. Es va traslladar a Paris per cursar els estudis de farmàcia i allà va fer estades (1827) a la oficina de Cadet de Gassicourt, on va desenvolupar el seu gran interès per la història natural i després al laboratori de Vauquelin, com a ajudant i darrer col·laborador seu. També es va interessar per la medicina, obtingué la graduació en aquest àmbit l'any 1832 i va ser nomenat professor agregat d'higiene de la facultat de París i, posteriorment, responsable d'aquesta disciplina fins a l'any 1885. D'altra banda, el 1833 es va graduar en farmàcia i va exercir com a farmacèutic als hospitals de Saint Antoine primer i a l'Hotel Dieu després, d'on fou farmacèutic titular fins a l'edat de 49 anys en què es va retirar a un modest apartament de París. Fou membre de la Societat de Farmàcia i de l'Acadèmia de Medicina de les quals fou president, de la Societat d'Agricultura, del Consell d'Higiene i també, administrador de l'oficina de beneficència. Va tenir discrepàncies científiques amb Claude Bernard i François Magendie.

La innovació. Fou autor de 233 articles i de 26 tesis i llibres relacionats amb aspectes molt diversos de la farmàcia. *"Rien dont il se désintéressât. Dans tous les domains scientifiques, il se montre précurseur et imaginatif"* diu F. Chast en una biografia sobre el personatge. Destaquen de forma especial les aportacions sobre el coneixement de la diabetis i molt especialment el tractament dietètic d'aquesta malaltia i la utilització del polarímetre aplicat a l'estudi i diagnòstic tot i la desconfiança d'Armand Trousseau, professor de clínica mèdica a París. D'altra banda, va fer importants contribucions a la higiene i la química dels aliments (pa, llet, vi, greixos, carn, etc.), continuació de l'obra de Parmentier. Per acabar, cal destacar que Bouchardat pot ser considerat un dels pares de la dietètica moderna, amb nombroses recomanacions recollides a l'edició de 1885 del seu Formulaire.



Apollinaire Bouchardat

Per saber-ne més

– Chast F. (2000) Apollinaire Bouchardat, pharmacien, nutritioniste. Ann. Pharm. Fr., 58, 435-442

J. Boatella,
Universitat de Barcelona

Wilbur Scoville (Bridgeport 1865-1942)

El personatge.

Wilbur Lincoln Scoville va néixer l'any 1865, a Bridgeport, Connecticut; l'any 1891 es va casar amb Cora B. Upham amb qui va tenir dues filles, Amy i Ruth, i va morir l'any 1942 per causes no conegudes.

El farmacèutic.

Va treballar a Parke-Davis, un dels primers grans laboratoris de recerca farmacològica i un dels més importants de l'època, fundat l'any 1871, a Detroit, Michigan. L'any 1895 va publicar the *The Art of Compounding*, llibre de referència als Estats Units fins als anys 60, amb vuit edicions. Molt interessat en la confecció de perfums va publicar un segon llibre, *Extracts and Perfumes*, amb centenars de formulacions. L'any 1929 va rebre la Medalla d'Honor *Remington* que atorga l'*American Pharmaceutical Association* i aquell mateix any la Universitat de Columbia el va fer Doctor Honoris Causa.

La innovació.

L'any 1912 va desenvolupar el test organolèptic Scoville que consisteix a mesurar la coentor picant d'un pebrot de bitxo dissolent un extracte sec en diferents solucions d'aigua amb sucre fins que el gust picant ja no es pot detectar normalment i que avalua un comitè de cinc persones que tasten les diferents solucions. El nombre d'unitats de calor Scoville (SHU) indica la quantitat de l'alcaloide capsaïcina present. Així, doncs, un pebrot dolç que no conté capsaïcina té un índex Scoville zero, el pebre vermell estaria entre 300 i 900 SHU, la salsa Tabasco o el pebrot *jalapeño* entre 3.000 i 8.000 SHU, el pebre de Caiena entre 30.000 i 50.000 SHU, com a bitxos més picants trobaríem el xili *habanero* o el pebrot picant jamaicà, entre 100.000 i 300.000 SHU. Cal dir, però, que els bitxos més picants del món no són els caribenys sinó els d'origen asiàtic com l'anomenat *Bhut Jolokia* que arriba fins a 1.000.000 SHU i és considerat el més picant de tots. Per altra banda, substàncies com l'esprai pebre poden arribar a tenir entre 3.000.000 i 5.000.000 SHU.

Malgrat que avui en dia hi ha mètodes analítics de quantificar la capsaïcina molt més acurats en què no s'utilitza la percepció humana, encara ara moltes marques comercials d'arreu del món utilitzen l'escala Scoville per vendre els seus productes picants.



Wilbur Scoville

Per saber-ne més

– http://www.nndb.com/people/218/000101912/

Mercè Masjuan,
Boots - UK

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

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 89

LA FUNDACIÓ ARQUEOLÒGICA CLOS I EL MUSEU EGIPCI DE BARCELONA

M. RAMONEDA

Pintora i llicenciada en arts plàstiques

La Fundació Arqueològica Clos va ser fundada per iniciativa de Jordi Clos, un empresari català vinculat estretament al món de l'antic Egipte, l'any 1993.

Des dels inicis, la Fundació sense ànim de lucre està gestionada amb recursos privats i compromesa amb l'estudi i la divulgació de l'art i la cultura egípcia per mitjà d'un ampli ventall d'activitats.

L'any 1994 la Fundació inaugurava el Museu Egipci de Barcelona i, posteriorment, creava el màster en egiptologia, el programa d'estudis, el campus arqueològic a Palau-Solità i Plegamans, a vint kilòmetres de Barcelona, la companyia de teatre Philae Theatrum i Arqueotravel, tot un repte avalat per un èxit de públic contundent.

La Fundació ha organitzat importats exposicions com la de "Tutankhamon, imatges d'un tresor sota el desert egipci", amb motiu del 80è aniversari del des-



Vista general del Museu

Circ. Farm. 2012 vol. 70 núm. 2 - pàg. 90



Jordi Clos

cobriment, juntament amb el Griffith Institute de la Universitat d'Oxford, mostra que ha estat present en més de 40 seus.

El 2000, el Museu es va traslladar a la nova seu, al carrer València, molt més àmplia i amb una distribució arquitectònica més comprensible per lluir les nombroses peces que dia a dia han augmentat el fons de la col·lecció. A hores d'ara, el centre de més de 2.000 metres quadrats, exhibeix aproximadament mil objectes que representen diverses facetes de la civilització de l'Egipte faraònic: monarquia, burocràcia, vida quotidiana, momificació, ultratomba, aixovar funerari i culte als temples, que permeten comprendre i gaudir de la vida i els costums d'una de les civilitzacions més antigues d'Egipte.

El Museu, únic a Espanya per la particularitat que presenta i valorat arreu del mon, té les portes obertes pràcticament tot l'any. Les col·leccions estan distribuïdes en deu àmbits temàtics per facilitar una visió global de la civilització faraònica i dedica una de les tres sales a exposicions temporals. També compta amb cinc aules de formació equipades amb tecnologia informàtica i una esplèndida biblioteca que alberga més de 10.000 documents i que acull llibres de valor incalculable com l'edició completa, la segona impresa a París, de la *Description de l'Égypte*, entre els anys 1821 i 1829.

Un servei de visites comentades ofereix al públic la possibilitat de recórrer el Museu al costat d'egiptòlegs especialistes d'aquesta cultura. El centre també disposa d'un programa docent orientat a professionals de l'ensenyament perquè les escoles coneguin de prop diferents aspectes del món dels faraons, i d'una curiosa botiga especialitzada.



Fragment de pintura de mural. Tebas oest. Dinastia XVIII

ORGANIZED BY:

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

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

TOGETHER WITH:

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

IMPORTANT DATES & DEADLINES

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

ORGANIZING SECRETARIAT:

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



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

ESCP

PERSONALISED AND SAFE THERAPY

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

Sociedad Española de Farmacia Comunitaria
SEFAC

SOLUCIONES PARA UNA FARMACIA
NECESARIA, EFECTIVA Y SEGURA

V Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios
BARCELONA 2012

15·16·17 noviembre
World Trade Center

Más información en:
www.congresosefac2012.org



Con la colaboración de:

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

CONSELL DE COL·LEGIS FARMACÈUTICS DE CATALUNYA