

# CIRCULAR

FARMACÈUTICA

VOL. 71 N° 2 SEGON TRIMESTRE 2013

## FARMACOTERÀPIA

**La fibrosi pulmonar idiopàtica: malaltia crònica, progressiva i irreversible**

## FARMACOTERÀPIA

**Insomni:  
Del 6 al 10%  
de la població  
afectada**

## CASOS CLÍNICS

**Tractament  
hepatopatia  
crònica  
descompensada**





FUNDACIÓ  
BANC DELS ALIMENTS  
BARCELONA



# h♥ d♥nem tot contra la fam d'aquí

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

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

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



<b>Editorial</b>	<b>4</b>
T. Casasín	
<b>Espigolant</b>	<b>5</b>
<b>Farmacoteràpia</b>	
<b>LA FIBROSI PULMONAR IDIOPÀTICA</b>	<b>7</b>
E. Santacana, N. Padullés, J.M. Llop	
<b>TRACTAMENT DE L'INSOMNI</b>	<b>13</b>
A. Coma, C. Alerany, C. Ibáñez	
<b>Casos Clínics</b>	
<b>TRACTAMENT DEL PACIENT CRÒNIC HEPÀTIC AMB DESCOMPENSACIÓ ASCÍTICA I ENCEFALOPATIA HEPÀTICA</b>	<b>27</b>
D. Ferràndez, A. Camacho	
<b>GESTIÓ D'UN CAS DE PACIENT AMB ESTATUS EPILÈPTIC</b>	<b>35</b>
M. Pineda, M. Gasol	
<b>Salut Pública</b>	
<b>LA INSTAL·LACIÓ DE TRACTAMENT D'AIGUA MARINA (ITAM) DEL PRAT DE LLOBREGAT</b>	<b>38</b>
F. Parrilla, J.C. Badia	
<b>Innovadors</b>	<b>41</b>
<b>Vademecum Cultural</b>	<b>42</b>

Vol. 71, núm. 2, abril-juny 2013.

**Director i Director científic:** Tomás Casasín Edo. **Consell de redacció:** Mercè Barau Germes, Carme Capdevila Prim, Núria Casamitjana Cucurella, Mònica Gallach Patau, Rafel Guayta Escolies, Montserrat Ponsa Roca. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Consell de redacció:** Maribel Gómez Gómez. **Comitè científic:** Francesc Llambí Mateos, Mercè Barau Germes, Marian Carretero Colomer, Josep Manel Llop Talaverón, Xavier Prat Borrrell, Anna Bach Faig, Lluïsa Juan Pereira, Roser Vallés Fernandez, Núria Bosch Sagrera, Montserrat Amorós Sedó, Ramon Bonet Miralbes, Pilar Gascón Lecha, Francisca Aranzana Martinez, Montserrat Gironès Saderra, M. José Alonso Osorio, Núria Oliva Salart, Carme Alerany Pardo. **Col·laboradors:** M. Teresa Arenas Gou, Pilar Domingo Gómez, Anna Calopa Cusi, Maria Estrada Campmany, Elisabet Leiva Badosa, Anna Ramírez Murillo, Maria Perelló Casadó. **Correcció lingüística:** Glòria Llopert Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. C/ Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. E-mail: cofb@cofb.net **Disseny i maquetació:** Àlex Requena - www.reke.es **Impressió:** Eivissa&Associats.

Dipòsit legal: GI 97-1960 ISSN 0009-7314.

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

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

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

El Col·legi és propietari del software, dels dissenys gràfics, dels dibuixos, les fotografies i de part dels continguts, exerceix els drets d'edició i té l'autorització dels autors dels articles per publicar-los i difondre'ls.

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

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

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

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

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

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

# Editorial

## Tomàs Casasín i Edo

El mes de juny passat va tenir lloc la XIX Jornada Anual de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica amb el tema "El Pla de Salut: oportunitats i nous paradigmes" en la qual, un cop més, ens vàrem reunir farmacèutics assistencials dels diferents àmbits de la professió i de la universitat, que és el públic al qual s'adreça majoritàriament aquesta societat científica. L'objectiu de la Jornada fou abordar el paper de la farmàcia clínica en el Pla de Salut com a peça clau per implantar algunes línies d'actuació i projectes estratègics els pròxims anys.

L'actual Pla de Salut promou un sistema sanitari molt orientat als malalts crònics ja que les patologies cròniques requereixen una atenció directa i individualitzada, i una de les línies estratègiques per aconseguir aquest objectiu se sustenta en el fet de donar un paper més proactiu a la ciutadania. Cal, doncs, proveir els pacients d'instruments que els permetin autogestionar la seva malaltia amb la intenció que siguin més capaços d'actuar conscientment per millorar l'estat de salut propi i evitar la progressió i les complicacions.

Un altre dels temes tractats va ser els nous models de finançament. Tenint en compte la voluntat d'establir una atenció sanitària més centrada en el pacient, caldrà orientar el sistema cap a la possibilitat d'obtenir resultats en salut que permetin al sistema públic fer-ne el pagament segons les consecucions i establir fórmules que incentivin aquest objectiu. Els acords de risc compartit representen una nova via de relació amb la indústria farmacèutica i poden ser útils en el finançament de determinats medicaments molt específics.

El congrés va palesar la diversificació de l'actual cartera de servei de les farmàcies assistencials i la necessitat d'obrir-la també a aspectes relacionats amb la prevenció, el diagnòstic i l'educació sanitària i no només al medicament. La presentació d'un cas pràctic d'un pacient crònic poli-medicat que ingressa a l'hospital per tractar-se un episodi agut però que en sortir presenta un problema freqüent, i encara no resolt, de conciliació de la medicació a l'alta hospitalària que significa duplicitats de tractament o dubtes en la dispensació i sovint posa en rics la seva seguretat va fer evident la realitat a millorar.

Només posant en marxa iniciatives de col·laboració entre els diferents professionals que atenen el malalt serà possible contribuir a l'èxit de tractar millor el pacient crònic complex, objectiu clar del nou Pla de Salut.

# Espigolant

## Melatonin Secretion and the Incidence of Type 2 Diabetes

McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB i Forman JP

JAMA 2013; 309: 1388-96.

La melatonina és una hormona que segrega la glàndula pineal i que regula l'exposició a la llum que controla el rellotge biològic.

La secreció de melatonina segueix un patró circadiari sense gairebé producció durant les hores de llum i amb un pic a les 3-5 hores de començar a dormir. Se n'han localitzat receptors en diversos teixits corporals que reflecteixen la projecció dels efectes de la melatonina en diverses funcions fisiològiques. Així, algunes línies d'investigació suggereixen que pot tenir una funció en el metabolisme de la glucosa, encara que no hi ha evidència d'associació entre els nivells de secreció de melatonina i la diabetis tipus 2.

Ciaran J McMullan del *Brigham and Women's Hospital de Boston* i els seus col·laboradors van dur a terme un estudi niat de casos i controls entre les dones participants en el *Nurse Health Study* per investigar l'associació independent que hi pugui haver entre la secreció de melatonina i la incidència de diabetis tipus 2.

El *Nurse Health Study* va començar el 1976, amb 121.701 infermeres d'edats compreses en-

tre els 30 i els 55 anys que van respondre un qüestionari inicial. Aquest primer i els qüestionaris bianuals recollien informació sobre estat de salut, consum de medicaments, costums alimentaris, activitat física, consum de tabac i estils de vida entre altres, i també els hàbits de son de les participants a l'estudi.

A més, els anys 1999 i 2000 es van recollir mostres de sang i la primera orina del dia de 18.743 dones elegides si en aquell moment no tenien cap malaltia greu ni diabetis.

Els autors de l'estudi van identificar 370 dones que entre 2000 i 2012 van desenvolupar diabetis i aleshores van seleccionar un per un 370 controls entre les participants que no en presentaven però amb el mateix perfil de risc.

L'estimació de la secreció de melatonina va ser per mesurament en la primera orina del matí del metabòlit principal, 6-sulfatoximelatonina, amb relació a la creatinina que presentà valors entre 67,0ng/mg i 14,4ng/mg. Els autors van trobar que després de valorar l'índex de massa corporal i altres estils de vida com hores de son i exercici físic, situació en relació a la menopausa, història familiar de diabetis i d'hipertensió, ús de betablocadors i AINE, localització geogràfica i biomarcadors de risc diabètic, les participants que estaven en els nivells inferiors de ràtio 6-sulfatoximelatonina/creatinina presentaven un risc

2.2 vegades superior a desenvolupar diabetis tipus 2 en comparació a les participants de nivells més elevats.

Les dones en el nivell més elevat de secreció de melatonina van presentar una estimació d'incidència de diabetis tipus 2 de 4.27 casos/1.000 persona-anys comparat amb els 9.27 casos/1.000 persona-anys en les dones que presentaven una secreció menor. Per tant, la sensibilitat a la insulina va ser més elevada entre les dones que tenien els valor més elevats del ràtio 6-sulfatoximelatonina/creatinina.

Els autors destaquen que aquestes dades combinades amb la literatura publicada anteriorment fan pensar que hi podria haver una relació entre el risc de diabetis tipus 2 i la poca secreció nocturna de melatonina.

Els autors comenten que no hi ha dades genètiques de les participants, fet que limita la possibilitat d'estudiar la importància de la secreció de melatonina amb relació a les variants de receptors. I si bé totes les participants eren infermeres i els nivells de diabetis eren similar als de la població general, podria haver-hi algun biaix que no s'havia previst.

Conclouen que si bé han trobat una relació independent entre la menor secreció de melatonina i la presentació de diabetis tipus 2, es necessiten més estudis per determinar com els increments en els nivells de melatonina (ja



siguin endògens a través d'un més gran nombre d'hores de son en la foscor, com exògens amb l'administració directa de melatonina) poden incrementar els nivells de sensibilitat a la insulina i disminuir la incidència d'aquest tipus de diabetis.

### **Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.**

**Rong Y, Chen L, Zhu T, Song Y, Yu M, Shan Z, Sands A, Hu FB i Liu L**

**BMJ 2013;346:e8539. doi: 10.1136/bmj.e8539.**

Entre els factors de risc de malaltia cardiovascular coneguts, els nivells de colesterol LDL han estat objecte d'una atenció especial. En ser la dieta un determinant important dels nivells de colesterol en sang i per reduir aquest risc de malaltia cardiovascular l'Associació Americana de Cardiologia recomana no ingerir més de 300mg/dia de colesterol.

Com que els ous són una font important d'aquest element ja que un ou gros pot arribar a representar uns 200 mg de colesterol, el consell que s'ha donat és limitar-ne la ingesta, però al mateix temps els ous són una font baixa en calories i més barata que altres de nutrients similars com ara minerals, proteïnes i àcids grassos insaturats.

Els autors van fer una cerca als articles publicats des de gener de 1966 a juny de 2012 a través de *PubMed (Medline)* i *Embase* per

recollir els estudis de cohorts prospectius que revisaven la relació entre el consum d'ous i el risc cardiovascular. Els termes controlats de la cerca a *PubMed* van ser "*Cardiovascular Diseases*" o "*Stroke*" o "*Coronary Disease*" o "*myocardial infarction*" i "*egg*". Van usar termes similars per a la cerca a *Embase*. A més, van mirar de localitzar qualsevol publicació rellevant o article de revisió per identificar estudis pertinents sense restricció d'idioma de publicació. Tot amb la finalitat d'investigar i quantificar la possible dosi-resposta entre el consum d'ous i la malaltia cardiovascular.

Els criteris d'inclusió van ser que fos un estudi prospectiu, que l'exposició fos el consum d'ous i que el resultat fos malaltia coronària o accident vascular cerebral. Van excloure editorials, estudis en animals, cartes sense dades, etc.

Així, van identificar 616 articles al *PubMed* i 824 a *Embase*. Després d'excloure els que no complien els criteris i els duplicats, van quedar-ne 16 que complien els requisits d'inclusió en la metaanàlisi. Això va representar el seguiment de 3.081.269 personanys amb 5.847 casos de malaltia coronària i 4.148.095 personanys amb 7.579 casos d'accident vascular cerebral.

La metaanàlisi no va identificar associació entre el consum d'ous i el risc de malaltia coronària o accident vascular cerebral.

En els estudis que parlaven de plats d'ous per dia o per setmana es va considerar que el plat era d'un ou. El consum elevat d'ous (fins a un per dia) no es va associar a risc de malaltia coronària o accident vascular cerebral.

En el grup de participants diabètics el consum més alt d'ous es va associar a un risc més alt de malaltia coronària. Per altra banda, el consum elevat d'ous es va associar a un risc menor d'accident vascular cerebral hemorràgic. Però aquests resultats en subgrups determinats s'han de prendre de manera prudent, ja que pocs estudis es van fixar en pacients diabètics o en una classe concreta d'accident vascular cerebral.

Una altra possibilitat és que factors relacionats amb l'estil de vida puguin haver emmascarat resultats positius. Moltes vegades, el consum regular i elevat d'ous va associat a estils de vida no saludables, a fumar i a manca d'activitat física i també a una ingesta elevada de carn. L'estudi té limitacions com el mètode de cocció dels ous i l'acompanyament que no estaven especificats en els estudis i també que no tots quantificaven de manera igual el pes dels ous.

Per tant, comenten que la conclusió que el consum d'ous no estaria associat i el risc de malaltia coronària o accident vascular cerebral, ha de ser motiu d'estudis posteriors.

## FARMACOTERÀPIA

# La Fibrosi Pulmonar Idiopàtica

**E. Santacana**, Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL.

**N. Padullés**, Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL.

**J.M. Llop**, Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL.

Les malalties pulmonars intersticials difuses (MPID) constitueixen un grup heterogeni de patologies pulmonars en les quals hi ha una alteració alveolar intersticial en què participa el component inflamatori i fibròtic de forma variable però amb manifestacions clinicoradiològiques similars (taula 1)<sup>1</sup>.

La fibrosi pulmonar idiopàtica (FPI) és la pneumònia intersticial més freqüent i la de pitjor pronòstic<sup>2</sup>. Es tracta d'una malaltia crònica, progressiva i irreversible. L'etiologia és desconeguda si bé s'ha vist que certs factors ambientals com el tabac i l'exposició a diversos metalls en poden ser el desencadenant. Tot i que el mecanisme patogènic no està clar, els estudis proposen un comportament anormal de les cèl·lules de l'epiteli alveolar (CEA) juntament amb una acumulació de fibroblasts, miofibroblasts i un dipòsit excessiu de proteïnes de matriu extracel·lular com a principal causa<sup>3</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

La incidència anual estimada al Regne Unit és de 8-9 casos per cada 100.000 habitants i la prevalença de 15-25 casos per cada 100.000. Es preveu un augment del nombre de casos diagnosticats per un millor coneixement clínic de la FPI i un diagnòstic precoç i més precís<sup>4</sup>. La incidència augmenta amb l'edat (aproximadament 2/3 dels pacients amb FPI tenen més de 60 anys) i és més freqüent i de progressió més ràpida en homes que en dones<sup>3</sup>. Els principals factors de risc ambiental són el fum del tabac i l'exposició repetida a pólvores de metalls o fustes, però també s'ha vist relació amb algunes patologies com infeccions víriques (virus Epstein-Barr i virus

de la hepatitis C) o el reflux gastroesofàgic (per microaspiració), que podrien actuar com a desencadenants. Es creu que la transmissió genètica hi pot estar implicada ja que s'han descrit casos de pacients d'una mateixa família amb un patró de transmissió vertical autosòmica dominant, encara que només s'ha observat en menys

del 5% dels pacients afectats<sup>5,7</sup>.

Es desconeix l'efecte que poden tenir altres comorbiditats com, per exemple, obesitat, diabetis mellitus, hipertensió pulmonar, apnea del son o malaltia coronària i emfisema en el curs clínic<sup>1</sup>.

### FISIOPATOLOGIA

Es tracta d'una patologia limitada al pulmó amb un quadre histològic característic que es defineix com a patró de pneumònia intersticial usual (PIU)<sup>7</sup> (figura 1).

S'ha observat que hi ha dues vies implicades: la inflamació i

un procés fibròtic progressiu que desencadena la cronificació de la malaltia. Per aquest motiu, el tractament antiinflamatori tot i que pot ser útil en alguna etapa de la malaltia, no és suficient per tractar la patologia. Segons estudis realitzats la FPI s'inicia a partir d'un dany causat en l'epiteli alveolar que desencadena un procés aberrant de reparació que inclou la migració, la proliferació i l'activació de les cèl·lules mesenquimàtiques i en el qual l'excés de teixit fibròtic va substituint el teixit pulmonar sa<sup>6</sup>. El dany epitelial es produeix en resposta a determinats estímuls com ara microdanys produïts pel tabac, microaspiració silent crònica o determinades infeccions virals<sup>7</sup>. També s'ha observat una major susceptibilitat del pulmó amb l'edat, a causa d'una menor capacitat reparadora, a l'escurçament anormal dels telòmers i a diversos mecanismes de desregulació epigenètica.

“ La fibrosi pulmonar idiopàtica (FPI) és la pneumònia intersticial més freqüent i la de pitjor pronòstic. Alguns pacients presenten una progressió lenta o de curs estable, en canvi en altres s'observa una progressió accelerada de la simptomatologia.

Etales de desenvolupament de la patologia:

### 1) Dany de l'epiteli alveolar i activació de les cèl·lules epitelials alveolars (CEA)

Els diferents factors que poden ocasionar dany pulmonar produeixen l'apoptosi de CEA. S'ha relacionat l'augment de la susceptibilitat s'ha relacionat amb certes mutacions (mutacions en la proteïna C surfactant o polimorfismes en la regió promotora del gen que codifica per la mucina 5B)<sup>8</sup> i amb la desregulació de diversos mecanismes a nivell embriològic amb les següents molècules implicades: lligand Wnt, homòleg de la fosfatasa i la tensina (PTEN), sonic hedgehog (Shh) i proteïnes de la superfamília del factor de creixement  $\beta$  (TGF $\beta$ ) (per exemple la molècula Gremlin-1)<sup>1</sup>. El conjunt d'aquestes alteracions confereix un augment de la proliferació i una disminució de l'apoptosi en fibroblasts i miofibroblasts, alhora que potencia el procés de transició de cèl·lules epitelials a mesenquimàtiques (TEM). També s'ha observat una sobreexpressió de metal·loproteïnes de matriu (MMP7, MMP1 i MMP2) que faciliten la migració de cèl·lules epitelials.

### 2) Efecte profibròtic de les CEA activades

S'han postulat diferents hipòtesis sobre l'origen del focus fibril·làtic (FF) —estructura característica de la FPI derivada de l'acumulació cel·lular al pulmó—, algunes de les quals es comenten a continuació. Un cop activades, les CEA segreguen factors quimiotàctics o mitògens (PDGF, TGF $\beta$ , TNF $\alpha$  i endotelina-1) per a les cèl·lules mesenquimàtiques. Està descrit que, en condicions normals, els fibròcits expressen un marcador anomenat CXCR4 i se sap que en pacients afectats d'FPI hi ha expressió de CXCL12 (lligand que s'uneix al receptor CXCR4) a nivell de CEA, fet que contribueix a la migració de fibròcits cap a l'FF. A més, en contribuir l'epiteli a l'expansió de fibroblasts i miofibroblast mitjançant la TEM, fa que augmenti la capacitat de síntesi de matriu intersticial.

També s'ha demostrat que hi ha una activació de la cascada de coagulació i que aquesta contribueix

a augmentar el dipòsit de matriu extracel·lular. A causa de la formació del complex factor tissular —factor VIIa— factor X a l'epiteli alveolar es produeix una estimulació dels fibroblasts; alhora, la matriu provisional de fibrina i fibronectina estimula la TEM i la trombina i el factor X faciliten la diferenciació de fibroblasts a miofibroblasts mitjançant el receptor de proteïnasa activat 1.

### 3) Diferenciació de fibroblasts a miofibroblasts

La presència de proteïnes de matriu especialitzades, l'augment de TGF $\beta$ 1 produït per les CEA i l'estrès mecànic són factors responsables de la TEM. Els miofibroblasts provoquen una acumulació exagerada de matriu extracel·lular fibròtica i el trencament de la membrana de CEA alhora que el TGF $\beta$ 1, juntament amb l'endotelina-1, promouen la resistència a l'apoptosi per part dels miofibroblasts i fibroblasts. Tot i així, sembla un procés selectiu, ja que es continua produint apoptosi de cèl·lules epitelials normals. S'ha observat una possible relació d'aquesta situació amb el dèficit de prostaglandina-E2, que està present en la FPI.

### 4) Absència de pneumòcits tipus I

En condicions normals la superfície alveolar està formada per pneumòcits o CEA tipus I i capil·lars pulmonars, que confereixen permeabilitat als gasos. En l'FPI hi ha una alteració en el mecanisme de transdiferenciació de CEA tipus II a tipus I; el dèficit de pneumòcits tipus I pot portar a una disminució de la permeabilitat, disminució de molècules antifibròtiques (caveolina-1) i a una alteració en la reepitelització alveolar durant la fibrogènesi<sup>6</sup>.

### 5) Angiogènesi i remodelació vascular

El procés de neovascularització és fonamental en la reparació de teixits i s'ha observat que la remodelació vascular és aberrant en pacients amb FPI. Tot i que sembla que el procés fibròtic és independent

“ Estan en marxa múltiples assaigs clínics que inclouen diferents dianes terapèutiques ”



de la neovascularització, les zones no fibròtiques adjacents al teixit fibrós estan altament vascularitzades<sup>1</sup>. Actualment, es desconeix la rellevància que pot tenir l'alteració d'aquest procés en la FPI.

## DIAGNÒSTIC

Tot i la importància d'un enfocament multidisciplinari de la malaltia, la principal prova diagnòstica és el patró histopatològic o radiològic de PIU, que es caracteritza per una imatge amb heterogeneïtat elevada en la qual s'observen, per una banda, àrees fibròtiques (subpleurals i paraseptals) i per l'altra, àrees de menor afectació o de parènquima normal. Aquesta imatge es pot obtenir a partir de tomografia computeritzada d'alta resolució (HRCT) o mitjançant una biòpsia de teixit pulmonar. En el rentat broncoalveolar (BAL) o en l'hemograma els marcadors estan poc definits.

Com que el patró radiològic de PIU no és 100% específic d'FPI, per establir el diagnòstic també cal excloure altres causes de malaltia intersticial pulmonar com la toxicitat farmacològica o la patologia del teixit connectiu<sup>7</sup>.

Habitualment, els pacients afectats d'FPI no presenten símptomes específics a l'inici de la patologia, fet que dificulta i retarda el diagnòstic. Els principals signes i símptomes són dispnea i tos seca persistent. Alguns pacients també presenten dolor toràcic i a causa de la falta d'oxigen, la pell i les ungles poden presentar una coloració blavosa (cianosi perifèrica). A més, els subjectes amb FPI també poden presentar acropàquies.

En l'auscultació, sovint es detecta la presència de crepitacions bibasals durant la inspiració. En estadis més avançats poden arribar a presentar edemes de diferents localitzacions.

## FENOTIPS I INDICADORS DE PRONÒSTIC

Hi ha diferents fenotips i cada un segueix un patró característic de progressió de la malaltia. Alguns pacients presenten una progressió lenta o de curs estable, en canvi en altres s'observa una progressió accelerada de la simptomatologia. Un tercer fenotip es caracteritza per la presència d'exacerbacions agudes amb períodes llargs d'estabilitat; aquests episodis de

reagudització estan associats a una mortalitat elevada<sup>1</sup>.

S'han descrit els següents paràmetres de progressió de la malaltia: dispnea progressiva, disminució de la capacitat vital forçada (CVF), disminució del factor de transferència pulmonar amb monòxid de carboni (TLCO), progressió de la fibrosi observada mitjançant radiologia, exacerbacions agudes i fallada respiratòria. Pel seguiment de la patologia també s'utilitzen proves d'oximetria, prova de marxa de 6 minuts (6MWT) o qüestionaris de qualitat de vida<sup>9,10</sup>.

## TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

En els últims 10 anys, s'ha avançat molt en el coneixement del mecanisme fibròtic i en la millora del diagnòstic. S'han fet o estan en marxa múltiples assaigs clínics que inclouen diferents dianes terapèutiques. Un dels avenços més importants ha estat demostrar que el tractament que incloïa prednisona, azatioprina i N-actilcisteïna (NAC), considerat com a tractament estàndard, era perjudicial<sup>11</sup>. Actualment, l'únic tractament curatiu disponible és el trasplantament pulmonar<sup>3</sup>.

### a) Tractament antioxidant / immunosupressor / antiinflamatori:

N-actilcisteïna (NAC). La NAC augmenta la síntesi de glutatió, un potent mediador antioxidant i disminueix la resposta fibròtica en models animals d'FPI. S'ha observat que el glutatió està disminuït en pulmons de pacients amb FPI. En un estudi prospectiu multicèntric fase III (PANTHER) es va avaluar l'eficàcia de NAC en combinació amb prednisona i azatioprina i es va observar una taxa menor de deteriorament funcional en el grup que rebia NAC en monoteràpia. Es va demostrar una més gran mortalitat i un augment en el nombre d'hospitalitzacions i efectes adversos greus en pacients que rebien tractament triple amb NAC, glucocorticoides i azatioprina comparat amb els que rebien placebo o NAC en monoteràpia. Actualment aquest assaig continua però només amb dues branques de tractament (placebo versus NAC)<sup>11</sup>.

b) Fàrmacs antifibròtics / antiinflamatoris / antioxidants: Pirfenidona (Esbriet®). L'EMA la va aprovar el març 2011 per al tractament de l'FPI lleu-moderada (CVF>50% i TLco > 35%)<sup>12</sup> i està considerat

com a fàrmac de primera línia en aquest grup de pacients<sup>2,6,7,13</sup>. És un fàrmac amb propietats antiinflamatòries i antifibròtiques que inhibeix la proliferació fibroblàstica i la síntesi de proteïnes profibrogèniques i citocines<sup>3</sup>. L'eficàcia s'ha avaluat en tres assaigs clínics fase III, multicèntrics, aleatoritzats, a doble cec i controlats per placebo. S'ha demostrat que redueix la progressió de la malaltia un 30% i que disminueix la caiguda de la CVF un 30%. També s'ha observat un menor percentatge de pacients que presenten una progressió ràpida i una millora significativa en la capacitat d'esforç i un augment de l'interval lliure de progressió<sup>14,15</sup>. Actualment està en marxa un altre assaig clínic fase III (ASCEND) amb l'objectiu de determinar l'efecte de pirfenidona en la CVF<sup>6</sup>.

La posologia utilitzada és d'una càpsula de 267mg cada 8h, dues càpsules/8h la segona setmana i tres càpsules/8h a partir de la tercera setmana. Està contraindicat l'ús concomitant amb fluvoxamina i suc d'aranja i en pacients amb hepatopatia o nefropatia greu. Els efectes secundaris més freqüents són: fotosensibilitat (cal protecció solar cutània i ocular), molèsties digestives (es recomana prendre amb aliments) i alteracions de la funció hepàtica (reversible en reduir dosi. Es recomana abstinència alcohòlica)<sup>12</sup>.

### c) Fàrmacs que actuen sobre citocines

#### *Anàlegs de somatostatina*

SOM230: té un efecte antifibròtic en ratolins als quals se'ls ha induït fibrosi pulmonar amb bleomicina amb resultat d'una disminució en l'expressió de TGF- $\beta$  i CTGF<sup>16</sup>.

*Octreòtide*: disminueix la fibrosi parenquimatososa i la deformitat estructural en el mateix model de fibrosi induïda per bleomicina. S'ha fet un estudi obert no aleatoritzat en què s'ha observat una menor disminució de la funció pulmonar en aquests pacients però calen més estudis aleatoritzats i controlats que ho confirmin<sup>17,18</sup>.

*Talidomida*: és un agent antiangiogènec, immunomodulador i antiinflamatori que pot disminuir la fibrosi pulmonar en ratolins amb fibrosi induïda per

bleomicina per inhibició de l'expressió de TGF- $\beta$ 1 i VEGF. Els resultats d'un assaig clínic fet l'any 2007 amb l'objectiu de determinar la seguretat i l'eficàcia d'aquest fàrmac no han estat publicats. Últimament, un assaig clínic fase III, doble cec, en pacients amb FPI n'ha demostrat la utilitat en el tractament de la tos refractària<sup>3</sup>.

*Inhibidors del TGF- $\beta$* : els resultats d'un assaig clínic fase I d'un anticòs dirigit contra totes les isoformes del TGF- $\beta$  encara no han estat publicats. Un altre estudi en fase II controlat per placebo està en marxa i inclou un anticòs monoclonal antiintegrina  $\alpha\beta$ 6 (STX-100). La integrina  $\alpha\beta$ 6 és un activador de TGF- $\beta$ 1<sup>3</sup>.

*Inhibidors del factor de creixement de teixit connectiu (CTGF)*: dades preliminars de l'assaig clínic fase II en curs que inclou l'anticòs FG-3019 mostren una millora o una estabilitat de la fibrosi a les 24 setmanes de tractament (aquesta milloria s'ha associat a canvis en la CVF)<sup>19</sup>.

*Inhibidors d'IL-13, IL-4 i CCL2*: els resultats dels assaigs clínics en fase II que inclouen CNTO888 i QAX576 (anticòs anti-CCL2 i anti-IL-3) finalitzats poc temps encara no han estat publicats. Actualment, un assaig clínic en fase II aleatoritzat i controlat per placebo inclou un anticòs monoclonal anti IL-13 (tralokinimab) i un altre inclou un anticòs anti IL-4 i IL-13<sup>3</sup>.

*Inhibidors de LOXL2*: s'ha avaluat un anticòs monoclonal anti-LOXL2 (GS-6624) en un assaig clínic en fase I. Està planificat l'inici d'un assaig en fase II per aquest fàrmac<sup>3</sup>.

“ **La pirfenidona és un fàrmac amb propietats antiinflamatòries i antifibròtiques que inhibeix la proliferació fibroblàstica i la síntesi de proteïnes profibrogèniques i citocines.** ”

### d) Fàrmacs antiangiogènics i fàrmacs que actuen sobre el dipòsit de col·lagen

Nintedanib (*BIBF 1120*): és un inhibidor de la tirosina-cinasa que actua sobre els receptors de factors de creixement endotelial vascular (VEGF), plaquetari (PDGF) i fibroblàstic (FGF)<sup>20</sup>. En un assaig clínic en fase II (TOMORROW) es va observar una tendència positiva en la reducció de la pèrdua de la CVF i de les exacerbacions de la malaltia i una millora de la qualitat<sup>21</sup>. Actualment hi ha dos assaigs clínics en

fase III en marxa aleatoritzats i controlats per placebo (INPULSISTM).

Tetrahiomolibdè i minociclina: tetrahiomolibdè redueix l'angiogènesi i la fibrosi en models de fibrosi induïts per bleomicina. La seguretat s'ha avaluat en un assaig fase I. La minociclina té propietats antiinflamatòries i antiangiogèniques i s'ha avaluat en un assaig clínic en fase III. Els resultats d'aquests dos estudis encara no han estat publicats<sup>3</sup>.

Doxiciclina: és un inhibidor de metal·loproteïnases

**Taula 1. Classificació de malalties intersticials idiopàtiques<sup>25</sup>**

#### **PNEUMÒNIES INTERSTICIALS IDIOPÀTIQUES**

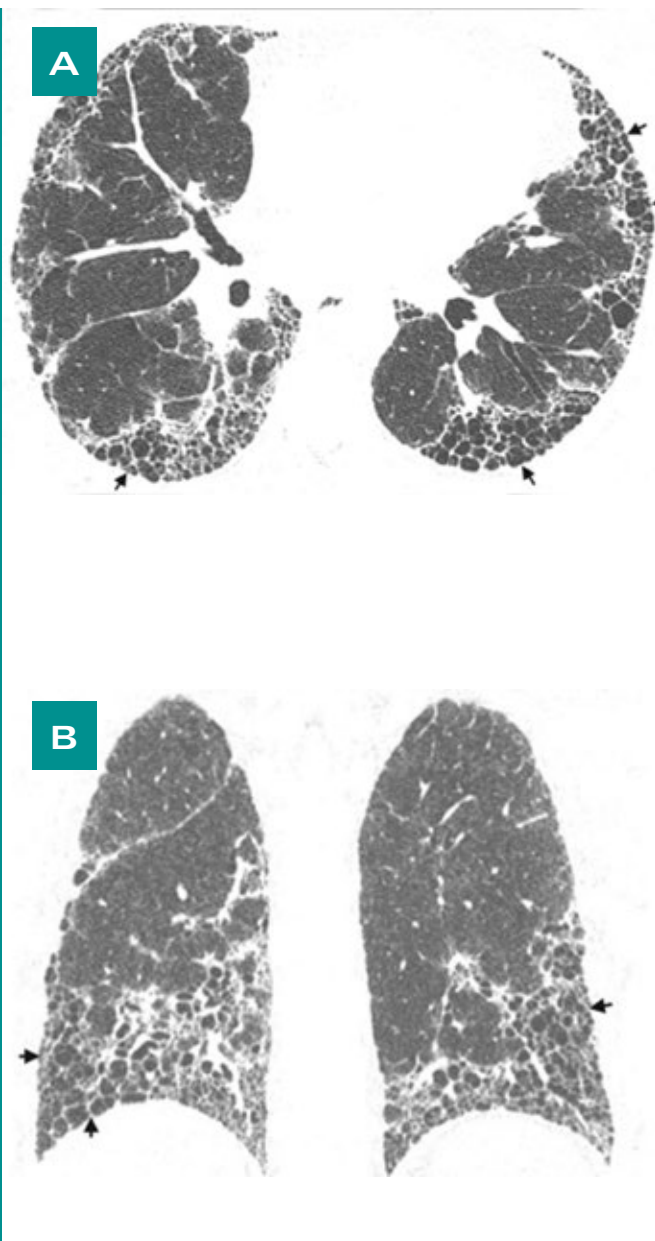
- Fibrosi pulmonar idiopàtica (FPI)
- Pneumònia intersticial aguda (PIA)
- Pneumònia intersticial no específica (PINE)
- Bronquiolitis respiratòria amb malaltia pulmonar intersticial (BR/MPI)
- Pneumònia intersticial descamativa (PID)
- Pneumònia organitzada criptogènica (POC)
- Pneumònia intersticial limfocítica (PIL)

#### **De causa coneguda o associades**

- Associades a malalties del col·lagen
- Causades per pólvores inorgàniques (pneumoconiosi)
- Induïdes per fàrmacs i radioteràpia
- Causades per pólvores orgàniques (alveolitis al·lèrgiques extrínseques)
- Associades a malalties hereditàries (malaltia de Hermansky-Pudlak, etc)

#### **Primàries o associades a altres processos no ben definits**

- Sarcoidosi
- Proteïnosi alveolar
- Microlitiasi alveolar
- Limfangioleomiomatosi
- Eosinofilies pulmonars
- Histiocitosi X (granulomatosi de cèl·lules de Langerhans)



**Figura 1. Imatges axial (A) i coronal (B) obtingudes mitjançant HRCT on s'observa el patró de PIU amb opacitats d'estructura reticular a nivell basal i perifèric (estructura de honeycombing)<sup>7</sup>.**

que s'ha estudiat en dos assaigs clínics oberts i no ha aconseguit demostrar diferències estadísticament significatives en la prova 6MW ni en els valors de CVF<sup>22,23</sup>. Calen estudis controlats que incloguin un major nombre de pacients.

**e) Reguladors del sistema renina-angiotensina:**

l'angiotensinogen indueix l'apoptosi de CEA i la proliferació, activació i migració dels fibroblasts. Losartan és un inhibidor AT1 que està actualment en estudi en un assaig clínic fase II obert<sup>24</sup>.

**f) Tractament del reflux gastroesofàgic (GER):**

s'estima que un 88% dels pacients amb FPI presenten GER, ja sigui simptomàtic o no. S'ha postu-

lat que la microaspiració repetida que es produeix en GER pot provocar dany tissular i induir el desenvolupament de la fibrosi pulmonar. En un estudi observacional s'ha demostrat l'associació entre el tractament de GER i la millora en la supervivència i una menor fibrosi. Calen més estudis que demostrin aquesta relació abans de recomanar tractament universal del GER a tots els pacients amb FPI<sup>3,6,7</sup>.

No han demostrat eficàcia en el tractament de la FPI els fàrmacs següents: imatinib, interferó gamma-1-beta, ambrisentan, etanercept, warfarina, antagonistes de l'endotelina (bosentan, macitentan) i sildenafil<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Seminar. Lancet 2011; 378:1949-61.
- Montero-Martínez C. Nuevos tratamientos en la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol 2006;42(19):1-2.
- Rafii R, Juarez MM, Albertson TE, Chan AL. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. J Thorac Dis 2013;5(1):48-73.
- National institute for health and clinical excellence (www.nice.org.uk). UK. Guideline. Idiopathic pulmonary fibrosis: the diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. Data de publicació: juny 2013.
- Lee JS, Ryu JH, Elicker BM. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 2011; 184:1390-94
- Loomis-King H, Flaherty K, Moore B. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Opin Pharm 2013;13:1-9.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society/ Japanese Respiratory Society /Latin American Thoracic Association: An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183:788-824.
- Zhe Hui Hoo, Moira K B Whyte. Idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax 2012; 67:742-746.
- Cottin V. Review: IPF. Changing the idiopathic pulmonary fibrosis treatment approach and improving patient outcomes. Eur Respir Rev 2012; 21: 124, 161-167
- Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. Eur Respir J, 2011; 37:743-746.
- Chan AI, Rafii R, Louie S. Therapeutic update in idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 44(1):65-74.
- Ficha técnica Esbriet®. Lab InterMune UK Ltd. Última revisió: 18/01/2012. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>. Consultat el: 28/06/2013.
- Poots J, Yogaratham. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Pharmacother 2013;47:361-7.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:1760-9.
- Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35:821-9.
- Borie R, Fabre A, Prost F. Activation of somatostatin receptors attenuates pulmonary fibrosis. Thorax 2008;17:1137-40.
- Tug T, Kara H, Karaoglu A. The effect of octreotide, an analog of somatostatin, on bleomycin-induced interstitial pulmonary fibrosis in rats. Drug Chem Toxicol 2013;39:181-6.
- Crestani B, Chapron J, Wallaert B. Octreotide treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof-of-concept study. Eur Respir J 2012;39:772-5.
- Raghu G, Scholand MB, De Andrade J. LATE-BREAKING ABSTRACT: Phase 2 trial of FG-3019, anti-CTGF monoclonal antibody, in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Preliminary safety and efficacy results ERS Annual Congress, Vienna 2012.
- Hilberg F, Roth GJ, Krssak M. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008;68:4774-82.
- Richekdi L, Costabel U, Selman M. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011;365:1079-87.
- Mishra A, Bhattacharya P, Paul S. An alternative therapy for idiopathic pulmonary fibrosis by doxycycline through matrix metalloproteinase inhibition. Lung India 2011;28:174-9.
- Bhattacharyya P, Nag S, Bardhan S. The role of long-term doxycycline in patients of idiopathic pulmonary fibrosis: the results of an open prospective trial. Lung India 2009;26:81-5.
- Molina-Molina M, Serrano-Miollan A, Ballbena O. Losartan attenuates bleomycin-induced lung fibrosis by increasing prostaglandin E2 synthesis. Thorax 2006;61:604-10.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003;39(12):580-600.

## FARMACOTERÀPIA

# Tractament de l'insomni

**A. Coma**, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona

**C. Alerany**, farmacèutica, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron

**C. Ibáñez**, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona

L'insomni es defineix com la dificultat per començar, mantenir, fer durar o obtenir qualitat del son per causa d'una alteració del funcionament i l'activitat diürna i de la qualitat de vida<sup>1</sup>. L'insomni és un trastorn del son com ho són també les apnees o la síndrome de les cames nervioses.

De forma consensuada s'ha establert que insomni és un retard en l'inici del son (latència del son) de més de 30 minuts, una eficiència de menys d'un 85% o bé una durada menor a 6.5 hores<sup>1,2</sup> entenent per eficiència el percentatge de temps total dormit amb relació al temps total que s'ha passat al llit intentant dormir en cada episodi de son.

L'insomni es caracteritza per la percepció i la queixa del pacient d'una qualitat o una durada del son insatisfactòria, de dificultat per adormir-se, de tenir un son intermitent i despertar-se a mitja nit o molt d'hora del matí. Una característica important, però, és la presència de símptomatologia diürna com fatiga, falta d'energia, dificultat de concentració o afectació de l'humor<sup>2</sup>.

En la pràctica clínica, per tant, el factor més important és la percepció del mateix malalt d'un son poc reparador o d'una durada insuficient.

### PREVALENCIA I FACTORS DE RISC

Diferents estudis assenyalen que un 25% de la població diu que té problemes per dormir i que un 10-15% s'exclama d'afectació en les activitats diàries. Un 6-10% de la població compliria els criteris de diagnòstic d'insomni<sup>2</sup>.

L'any 2010, a Espanya es va fer un estudi mitjançant enquesta telefònica a una mostra de 4.065 persones més grans de 15 anys que va detectar que un 20,8% deia haver patit algun símptoma d'insomni almenys tres nits a la setmana i un 6,4% (95% CI 5,6-7,1%) de la mostra complia criteris de diagnòstic d'insomni segons el DSM-IV. També es va veure, igual que en altres estudis, que la prevalença de l'insomni és superior en les dones (23,9% vs. 17,6%) i que augmenta amb l'edat(3).

En preguntar sobre l'ús de fàrmacs per tractar l'insomni i es va veure que un 20% dels pacients que en patien es medicaven. Aquests pacients també mostren una major freqüència de visites mèdiques comparats amb els pacients que no presentaven insomni<sup>3</sup>.

A part del sexe femení i l'edat, altres factors de risc recollits en estudis epidemiològics són: depressió, nivell econòmic baix, comorbiditat mèdica i psiquiàtrica, estat civil (més risc en persones separades o divorciades) i la raça (més risc en les persones negres)<sup>4</sup>.

### FISIOLOGIA DEL SON

El son és un estat fisiològic de descans del cos i de la ment durant el qual disminueix el ritme de les funcions orgàniques i la consciència i la voluntat queden suspeses d'una manera total o parcial. La principal funció del son és reparar l'organisme per poder seguir funcionant en condicions òptimes. A més de ser un estat d'inactivitat en el qual l'organisme reposa, també constitueix un estat de gran activitat en què es desenvolupen canvis hormonaals, metabòlics, tèrmics o bioquímics.

Mitjançant un electroencefalograma (EEG) podem registrar l'activitat de les ones cerebrals. El caràcter de les ones depèn del grau d'activitat de l'escorça cerebral, amb sensibles variacions entre els estats de vigília, son i coma.

### Fases del son

Podem distingir dues fases diferents: la fase de moviments oculars ràpids (REM) i una altra de menor moviment ocular (NREM). Aquestes dues fases es repeteixen en cicles que duren 90 minuts aproximadament. La fase NREM es divideix en quatre estadis segons el nivell de profunditat del son. A la fase NREM se l'anomena també fase de son tranquil perquè la majoria de funcions fisiològiques s'alenteixen, la freqüència cardíaca i respiratòria disminueix, la tensió sanguínia i el consum d'oxigen també. Durant aquests estadis l'activitat mental és mínima.



**Bioritmes**

El funcionament del nostre organisme està regit per diversos cicles interrelacionats. Els cicles naturals dia-nit de 24 hores s’anomenen circadiaris i el més conegut és el cicle vigília-son.

Els ritmes circadiaris estan controlats per un rellotge biològic que és un petit grup de cèl·lules de l’hipotàlem anomenat nucli supraquiasmàtic (NSQ). Les neurones de l’NSQ transmeten informació al nucli parasimpàtic i permeten respondre als canvis de llum i foscó enviant missatges que fan que el cos i el cervell s’adaptin a aquests canvis. El nucli parasimpàtic regula les variacions en els nivells hormonals i dels neurotransmissors, i aquests li tornen informació i en regulen el funcionament. Durant el dia, les neurones de l’NSQ inhibeixen el nucli preòptic ventrolateral (NPVL) que és on es produeix la melatonina. A la nit, la inhibició es redueix i l’NPVL, que conté neurotransmissors inhibidors GABA envia un senyal a les àrees del cervell que regeixen la vigília, perquè aturin la producció d’histamina i altres substàncies químiques que ens mantenen desperts.

Amb l’insomni queda afectat aquest cicle vigília-son i diferents factors fisiològics. Els pacients amb insomni es caracteritzen per una hiperexcitabilitat que s’evidencia amb un augment del cortisol i l’hormona adrenocorticotròpica durant la primera fase, reducció del to parasimpàtic amb un augment de la freqüència cardíaca i també s’observa un augment de l’activitat cerebral a l’encefalograma durant la fase NREM<sup>5</sup>.

**DIAGNÒSTIC**

Davant de queixes del pacient d’algun símptoma relacionat amb el son, s’han d’investigar el conjunt de factors o causes que el poden desencadenar.

El diagnòstic de l’insomni es basa principalment a recollir els símptomes clínics que explica el pacient i la seva percepció. Cal que se li preguntin sobre els símptomes específics, la freqüència i la intensitat i com l’afecta en la seva vida diària<sup>1</sup>.

Per altra banda, com hem comentat anteriorment, un element clau per diagnosticar l’insomni és l’afectació diürna. Pacients que diuen que dormen poc o que els costa adormir-se però que això no els condiciona

l’activitat diürna, no es considerarien pacients amb insomni sinó pacients amb menor necessitat d’hores de son. És important saber que hi ha una gran variabilitat en el temps de repòs que necessita cada individu per obtenir un descans correcte<sup>2</sup>.

Per conèixer els hàbits i la qualitat del son i ajudar al diagnòstic és útil demanar al pacient o al cuidador que elabori un diari del son (figura 1) en el qual anoti els esdeveniments i les característiques del son de les dues últimes setmanes. Per exemple, a quina hora ha anat a dormir i a quina hora s’ha llevat, quan de temps ha tardat a adormir-se, si s’ha llevat durant la nit o si fa migdiada i de quanta estona<sup>6</sup>.

Per avaluar la gravetat de l’insomni es recomana l’escala autoadministrada, l’índex de gravetat de l’insomni (ISI), i per avaluar la qualitat del son o la presència d’altres trastorns relacionats, es recomana l’índex de qualitat del son de Pittsburgh (PSQI) que permet obtenir informació a través de la persona amb qui el pacient dorm<sup>6</sup>.

La polisomnografia nocturna permet enregistrar els senyals fisiològics del pacient durant tota la nit (el senyal cerebral, la respiració, el moviment de les extremitats, el to muscular...) però no s'utilitza de forma rutinària per valorar l’insomni. Només es recomana en alguns trastorns del son determinats: apnea del son, síndrome de les cames inquietes, comportament violent o d’autolesió durant el son o en cas d’insomni resistent<sup>2</sup>.

L’insomni es pot classificar tenint en compte diferents aspectes<sup>7</sup>:

<b>Etiopatogènia</b>	primari
	secundari a una malaltia orgànica o psiquiàtrica
	transitori (dies)
<b>Durada</b>	Curta durada (d’una a tres setmanes)
	crònic o de durada llarga (més de 3-4 setmanes).
<b>Manifestació</b>	d’inici
	de manteniment
	de despertar precoç
	de son fragmentat

L'insomni secundari és el més freqüent. Conseqüentment, en el moment del diagnòstic és molt important determinar la causa d'aquest insomni per poder determinar posteriorment com enfocar-lo<sup>1,2,5</sup>. La taula 1 dona diferents causes.

Qualsevol persona pot patir un insomni transitori o de curta durada quan està exposada a algun factor desencadenant puntual (estrès, dolor, soroll, viatge transoceànic...).

En el cas de l'insomni crònic, al voltant del 80% de casos es deuen a insomni secundari, la meitat dels quals és per una causa psiquiàtrica i la resta per altres trastorns mèdics o com a símptoma d'altres trastorns del son<sup>1</sup>. Per exemple, s'ha observat que entre un 29 i un 67% de gent gran que té insomni pateix també apnea del son. Tractant l'apnea pot millorar l'insomni mentre que tractant l'insomni amb hipnòtics l'apnea pot empitjorar<sup>8</sup>.

Cal destacar que l'insomni també pot ser un factor de risc desencadenant d'un trastorn psiquiàtric, sobretot ansietat, depressió o abús de substàncies<sup>9</sup>. S'ha descrit que persones amb insomni eren quatre vegades més proclius a desenvolupar depressió major<sup>10</sup>. També s'ha associat a més risc d'hipertensió, síndrome metabòlica o malalties cardiovasculars<sup>5</sup> i també a fatiga, manca de concentració, pèrdua de memòria, dificultat per

fer tasques complexes, augment del risc d'accidents de trànsit i de mort per causes diverses<sup>1</sup>. Per tant, cal diagnosticar-lo de forma adequada identificant-ne les causes i evitant la cronificació i la comorbiditat.

S'ha descrit un cronificació en el 40-70% dels pacients després d'1 a 20 anys de seguiment<sup>11,12</sup>. Per altra banda, s'han descrit conseqüències de l'insomni en la reducció de la productivitat, increment de l'absentisme laboral i dels costos sanitaris<sup>13,14</sup>.

El pronòstic que s'ha fet dels pacients amb insomni sobre la base d'estudis longitudinals és que el 70% continuen presentant insomni un any després del diagnòstic i un 50%, tres anys després<sup>11,12</sup>.

**TRACTAMENT**

L'objectiu principal del tractament de l'insomni és millorar els símptomes i mantenir un son continuat i reparador unes 6-8 hores. L'objectiu final és millorar la qualitat de vida, prevenir les alteracions socials i les complicacions<sup>5</sup>.

**“ Si el dormir poc no ocasiona afectació en la qualitat del son ni en la seva capacitat de rendiment durant el dia, no és necessari tractament.**

**Figura 1: Exemple diari del son (Adaptació 6)**

**Instuccions pel pacient:**

- Complimentar cada matí, en funció dels resultats de la nit anterior. (no cal gran precisió)
- Complimentar cada nit, per informar de les condicions de son durant e dia (migdiades..)
- Mantenir-lo actualitzat durant 2 setmanes per obtenir una visió global dels canvis del son

Data

DD/MM/AA	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	23:00	00:00	01:00	02:00	03:00	04:00	05:00	06:00	07:00	08:00
1																									
2																									
3																									
4																									
5																									
6																									
7																									

Sombrejar amb color les hores en que ha estat dormint, indicant la lletra corresponent segons:

- A: Hora d'anar al llit
- D: Despertar nocturn
- L: Hora en que es lleva
- E: Llum encesa
- O: Hora en que s'apaga la llum

Estudis epidemiològics mostren que el símptoma més prevalent és la dificultat de mantenir la continuïtat del son (50-70% dels pacients) seguit per la latència del son (35-60% dels pacients) i un son no reparador (20-25%). També és important tenir en compte que la majoria de pacients presenten símptomes múltiples i no només un de sol<sup>15,16</sup>.

Per tal de fer un tractament correcte, és important identificar la causa i prioritzar un tractament etiològic de l'insomni perquè es resolgui i no només obtinguem una disminució dels símptomes però es mantingui de forma crònica.

Les principals característiques del tractament de l'insomni són<sup>7</sup>.

- El tractament depèn de la causa, la durada i el grau d'afectació de la vida diària.
- Cal identificar i actuar sobre els factors desencadenants i tractar les malalties subjacents.
- Cal prioritzar l'ús de mesures no farmacològiques.
- L'ús de fàrmacs s'ha de reservar per a casos concrets.

### **Tractament no farmacològic**

El tractament no farmacològic es basa principalment en una sèrie de tècniques, generalment anomenades *teràpies cognitivo-conductuals* (TCC) orientades a modificar els factors que predisposen a la cronificació de l'insomni.

Intenten modificar tant factors de comportament (mals hàbits del son, entre altres), factors psicològics (expectatives no realistes, preocupacions) i factors fisiològics (estrès físic i mental, excitabilitat)<sup>2</sup>.

Estan indicats principalment per a l'insomni crònic tant primari com secundari. Els resultats mostren que al voltant d'un 70-80% dels pacients milloren els símptomes tot i que només un 40% aconsegueixen una remissió clínica<sup>17</sup>.

Els resultats de diferents estudis comparats a placebo, mostren principalment una millora en la latència, la qualitat i la durada del son. L'evidència de millora de símptomes com la fatiga, la qualitat de vida o psicològics és més limitada<sup>2,5,6</sup>.

Les TCC consisteixen normalment en 6-8 sessions individuals, però també s'ha demostrat l'eficàcia de ses-

sions més curtes<sup>18</sup> o per mitjà d'Internet<sup>19</sup>.

La majoria d'estudis suggereixen que l'eficàcia és superior quan es combinen diverses tècniques o amb algun fàrmac de forma puntual i quan es treballa de manera individualitzada<sup>1,2,5</sup>.

Els principals tractaments no farmacològics són els descrits a continuació<sup>1,2,6</sup>:

No hi ha prou evidències per recomanar una teràpia sobre una altra. Principalment, es recomana el control d'estímuls i les tècniques de restricció del son per al tractament de l'insomni crònic. Hi ha evidència més moderada en el cas de relaxació, tècniques d'intenció paradoxal o reestructuració cognitiva<sup>6</sup>.

#### *Mesures d'higiene del son*

Són recomanables com a tractament d'elecció en qualsevol pacient amb insomni. S'ha de considerar com el tractament de base si bé únicament amb aquests tipus de mesures s'obtenen pocs efectes sobre la qualitat i els símptomes del son. La taula 2 recull les principals mesures d'higiene del son.

#### *Tècniques de relaxació*

Intervencions encaminades a reduir la tensió corporal mitjançant tècniques de relaxació muscular o els pensaments negatius que interfereixen el son mitjançant, per exemple, tècniques de meditació.

#### *Tècniques de restricció del son*

Intervenció de tipus conductual en què inicialment es redueixen les hores de son amb un augment gradual posterior fins a assolir una durada òptima. Té el risc de provocar una somnolència diürna excessiva els primers dies o setmanes.

#### *Tècniques de control dels estímuls*

Parteixen de la premissa que hi ha una resposta maladaptativa a factors com el moment d'anar a dormir, el llit o el mateix dormitori. Amb aquesta tècnica es pretén afavorir un procés d'aprenentatge per tornar a associar el fet de dormir amb aquests factors externs.

#### *Teràpia cognitiva o reestructuració cognitiva*

Tècnica psicoterapèutica especialment indicada per corregir pensaments irracionals o distorsionats i preocupacions sobre el son, les causes i les conseqüències de l'insomni.

S'estructura en un model d'entrenament d'habilitats per ajudar els pacients a desenvolupar les capacitats d'identificar els pensaments desadaptatius, contrastar-los amb la realitat, desactivar-los i generar pensaments racionals propis.

#### *Intenció paradoxal*

Una part molt important del problema d'insomni són els intents per solucionar-lo i l'ansietat que provoca el fet de no aconseguir-ho. Consisteix a treballar amb el pacient perquè faci el contrari i que s'esforci a no dormir.

#### *Programes d'autoajuda*

Es tracta de teràpies psicològiques que pot dur a terme el pacient de forma autònoma mitjançant per exemple, llibres, Internet o àudios.

Una metanàlisi suggereix que aquest tipus de materials són més afectius per millorar els símptomes de l'insomni que no fer res si bé no són més efectius que les teràpies amb un professional<sup>20</sup>. Per tant, podrien representar una alternativa malgrat que la qualitat dels estudis és limitada. Les alternatives més utilitzades són la biblioteràpia o les d'ajuda per Internet<sup>6</sup>.

#### *Medicina alternativa*

En els darrers anys s'han introduït teràpies complementàries o medicina alternativa en el tractament de l'insomni que inclouen tècniques com acupuntura, ioga, tai chi, massatges, aromateràpia o homeopatia.

L'any 2011 es va publicar una revisió d'estudis d'aquest tipus de teràpies. No es va trobar evidència pel que fa a l'homeopatia, els massatges o l'aromateràpia. De la resta, es va concloure que hi ha pocs estudis i de baixa qualitat per poder recomanar-les<sup>21</sup>.

Fa poc temps, la Cochrane ha publicat una revisió sobre l'acupuntura en la qual ha inclòs més de 2.200 pacients, i conclou també que els estudis són de poca qualitat i amb molta varietat de tècniques i que no és possible determinar quina eficàcia i seguretat tenen<sup>22</sup>.

### **Tractament farmacològic**

Es considera un bon tractament farmacològic contra l'insomni aquell que permet una inducció a un son ininterromput i reparador que duri 6-8 hores i que no presenti efectes indesitjats com somnolència diürna o reducció del rendiment psicomotor<sup>7</sup>.

**Taula 1. Principals causes d'insomni**

<b>Insomni primari</b>
<i>Idiopàtic: comença durant la infància i té un curs persistent i crònic.</i>
<i>Psicosocial: es degut a una resposta condicionada en la que la persona associa el lloc de dormir amb un augment de l'excitabilitat. Comença com a resposta a una causa d'estrès però continua tot i haver-se resolt la causa inicial.</i>
<i>Paradoxal: el pacient descriu patir un insomni sever tot i que objectivament no hi ha evidències de distorsió del son.</i>
<b>Insomni secundari</b>
<b>Factors estressants psicossocials</b> (normalment transitori o de curta durada)
situacions d'estrès personal
factores d'estrès ambiental ( soroll, llum)
situació de dol o patiment per una persona estimada
<b>Comorbiditats psiquiàtriques:</b>
Trastorn de l'estat d'ànim: <i>depressió, trastorn, bipolar, distímia</i>
Trastorn d'ansietat: <i>ansietat generalitzada, pànic, trastorn post-traumàtic.</i>
Trastorns psicòtics: <i>paranoia, esquizofrènia, al·lucinacions.</i>
<b>Comorbiditats mèdiques:</b>
Cardiovasculars: <i>angina, ICC</i>
Respiratòries: <i>asma, MPOC</i>
Neurològiques: <i>Alzheimer, Parkinson</i>
Endocrines: <i>tiroides</i>
Reumatològiques: <i>fibromiàlgia, fatiga crònica, osteoartritis, artritis reumatoide.</i>
Gastrointestinals: <i>reflux gastroesofàgic, síndrome de l'intestí irritable</i>
Genito-urinari: <i>incontinència, hiperplàsia benigna de pròstata, nictúria</i>
Trastorns del son: <i>apnea del son, trastorn del ritme circadiari síndrome de les cames nervioses.</i>
Dolor crònic.
<b>Abús de substàncies tòxiques</b>
Alcohol: <i>Puntualment funciona relativament be com a inductor de la son, però en la segona mitat de la nit hi ha un empitjorament al augmentar el número de despertars i augmentar també la son REM.</i>
Drogues recreatives
Cafeïna: <i>café, te, refrescos de cola, xocolata</i>
Nicotina: <i>Tant el consum com la abstinència es pot associar a insomni</i>
<b>Medicaments</b>
Antidepressius: <i>ISRS, venlafaxina, bupropiòn, reboxetina, duloxetina, IMAO</i>
Antiepilèptics: <i>lamotrigina, fenitoïna</i>
Antiparkinsonians: <i>Bromocriptina, levodopa</i>
Antihipertensius: <i>beta-bloquejants, Antagonistes del Calci, clonidina, metildopa, diürètics (furosemda)</i>
Hormones: <i>corticosteroides, suplementes tiroïdals</i>
Antineoplàsics: <i>Interferó alfa, goserelina, leuprorelina, daunorubicina.</i>
<b>AINES</b>
Estimulants SNC: <i>metilfenidat, modafinil, amfetamines</i>
Anticolinèrgics: <i>Ipratropi</i>
Simpaticomimètics: <i>broncodilatadors (salbutamol, salmeterol, teofilina, terbutalina) o descongestionants (pseudoefedrina, fenilefrina)</i>

Els fàrmacs utilitzats per al tractament de l'insomni, inclouen:

### **Benzodiazepines**

Són agents depressors del sistema nerviós que promouen la relaxació física i mental i redueixen l'activitat nerviosa del cervell. Tenen efectes sedatius, hipnòtics, amnèsics, ansiolítics, relaxants musculars i anticonvulsius. Són agonistes dels receptors benzodiazepínic (ARB) i exerceixen l'acció en el complex-receptor GABA-benzodiazepínic. Segons els subtipus de receptor GABA-A en el qual actuen els diferents fàrmacs es poden potenciar més uns efectes o uns altres<sup>5,6</sup>.

Es tracta d'un grup heterogeni d'acord amb la seva estructura química i les propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques que tenen. Des del punt de vista químic n'hi ha de dos tipus: les benzodiazepines 1,4 i les triazol-benzodiazepines. No presenten tolerància encreuada entre si, tenen un perfil diferent de reaccions adverses i de propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques<sup>6</sup>.

Tal com mostra la taula 3 es classifiquen segons el temps de semivida. Les característiques diferencials són: la velocitat d'absorció, d'eliminació o la formació de metabòlits actius, que condicionen l'inici i la durada dels efectes<sup>7</sup>.

En conjunt, els principis actius amb una semivida més curta, major potència i estructura "triazol" (triazolam, brotizolam o alprazolam) tenen un perfil benefici/risc pitjor; a part també tenen propietats farmacodinàmiques com l'acció directa sobre el sistema noradrenèrgic que n'augmenta el potencial per provocar determinats efectes adversos<sup>6</sup>.

El metabolisme és l'oxidació i la conjugació excepte en lorazepam que només utilitza la via conjugativa. Amb l'edat, la via oxidativa es deteriora i les BZD que la utilitzen poden arribar a acumular-se<sup>6</sup>.

Molts estudis a curt termini han demostrat que l'ús

s'associa de forma estadísticament significativa a una disminució en la latència del son en el nombre de vegades que el pacient es desperta i a un augment de la durada i la qualitat del son<sup>23,24</sup>. Posteriorment, s'ha demostrat que l'efecte també es manté a més a llarg termini, fins i tot al cap d'un any, si bé pels seus efectes adversos no se'n recomana l'ús crònic<sup>5</sup>.

Les dosis necessàries per al tractament de l'insomni són, però, superiors a les ansiolítics<sup>7</sup>.

Els efectes adversos més freqüents són somnolència, mareig i manca de coordinació i l'anomenat "efecte ressaca" (sobretot les d'eliminació lenta). També poden produir tremolor, fatiga, confusió i amnèsia (sobretot les d'eliminació més ràpida).

El 2007, l'FDA va alertar del risc dels hipnòtics d'estar associats a casos de reaccions d'hipersensibilitat potencialment greus amb anafilaxi i angioedema, i alteracions complexes relacionades amb el son com també el risc de somnolència associada a la conducció i als accidents de trànsit<sup>25</sup>.

Últimament, s'han publicat nous estudis que alerten del risc de demència, de caigudes i fractures de fèmur en gent gran, de pneumònia i de més gran mortalitat.

En un estudi poblacional es van seguir 1.063 pacients d'edat avançada durant 15 anys. Després d'ajustar per factors de confusió com l'edat, diabetis i depressió, es va determinar un 60% més de risc de demència en els usuaris de BZD<sup>26</sup>.

Els resultats d'una metanàlisi d'estudis observacionals sobre el risc de fractures associat a l'ús de psicofàrmacs en pacients d'edat avançada van mostrar un risc relatiu d'1,34 per a les benzodiazepines (IC95% 1,24-1,45)<sup>27</sup>. Un estudi recent recull el possible impacte de l'ús de BZD en la població general sobre la taxa de fractures de maluc en diferents països. La taxa d'utilització a Espanya va ser la més alta (un 22%) i el risc de fractura de maluc associat va ser d'un 8,2%, també el més alt en comparació amb Alemanya que va ser el més baix amb un 1,8%<sup>28</sup>.

S'han relacionat també a un augment del risc d'accidents de trànsit, igual que els antidepressius i els z-hipnòtics<sup>29</sup>.

**“ Per seleccionar el tractament més adequat, cal primer identificar la causa de l'insomni.**



Els resultats dels estudis sobre l'ús de BZD i el risc de pneumònia són més controvertits. A partir d'una base de dades del Regne Unit es va dur a terme un estudi de casos i controls en què es van associar a un risc més elevat de pneumònia (OR=1,54). Després del diagnòstic de pneumònia, l'ús de benzodiazepines (actual, recent o passat) també es va associar a un augment de la mortalitat. Segons els autors, aquest efecte podria ser degut a l'activació dels receptors del GABA a les cèl·lules immunes. Tot i que només genera una hipòtesi, planteja la retirada de la sedació amb BDZ en els pacients crítics<sup>30</sup>.

Un dels principals problemes que presenten les benzodiazepines, però, són la tolerància, la dependència, els símptomes d'abstinència i la dificultat de retirada.

**“ El tractament no farmacològic, sol o associat a hipnòtics, produeix una millora significativa a més llarg termini que només amb fàrmacs.**

Les principals estratègies per reduir la dependència a BZD estudiades<sup>6,31</sup> són:

- Programar un calendari supervisat per un metge per disminuir la dosi.
- Avisar per escrit al pacient per informat-lo de la necessitat d'interrompre l'administració de BZD.
- Canviar una BZD d'acció curta a una de llarga abans de començar a reduir-la.
- Oferir suport psicològic amb TCC, que pot anar junt amb les anteriors.

Cal utilitzar-les amb precaució en casos de dificultat respiratòria, tendència suïcida, antecedents d'abús i dependència de drogues o alcohol, insuficiència hepàtica greu, ús simultani d'altres fàrmacs sedatius o en la gent gran<sup>1,7</sup>.

#### RETIRADA DE LES BENZODIAZEPINES

La retirada s'ha d'adaptar individualment segons l'estil de vida del pacient, la personalitat, l'estrès ambiental, les raons que van motivar-ne la prescripció i el suport disponible. Els pacients han de saber els possi-

bles símptomes d'abstinència i la naturalesa transitòria d'aquests (nàusees, vòmits, anorèxia, ansietat, inquietud, irritabilitat, insomni, tremolor, debilitat, falta de coordinació, visió borrosa i sudoració)<sup>32</sup>.

La síndrome d'abstinència és més freqüent segons el fàrmac i de les variables clíniques del pacient<sup>33</sup>:

- *Fàrmac*: les dosis altes, la potència relativa de la BZD, una semivida curta, un inici d'acció ràpid i els tractaments de llarga durada.
- Variables clíniques: grau d'ansietat més alt, depressió, trastorn de pànic, història d'abús de drogues o alcohol.

Pot aparèixer des d'unes poques hores després d'haver deixat una BZD d'acció curta fins a tres setmanes després d'interrompre el tractament amb una BZD d'acció llarga, i en alguns casos pot continuar setmanes o mesos després de suspendre les BZD<sup>32</sup>.

Es recomana un descens d'entre un 10 i un 25% de la dosi total diària a intervals de 2-3 setmanes, amb reducció d'un 10% si el grau de dependència és alt i d'un 25% en els casos en què es pressuposi que la dependència és més baixa. El temps necessari per arribar a suspendre completament la medicació pot variar des d'unes quatre setmanes fins a un any o més<sup>34</sup>.

Generalment, són més fàcils de retirar les BZD amb una semivida llarga com el diazepam ja que s'eliminen més lentament i eviten les oscil·lacions en la concentració sanguínia. En els pacients en què sigui molt difícil la retirada es pot optar per aquesta opció<sup>6,32</sup>:

1. Canviar el tractament per una dosi diària equivalent de diazepam, preferentment a la nit.
2. Reduir la dosi de diazepam cada 2-3 setmanes, uns 2 o 2,5 mg, i si apareixen símptomes d'abstinència, mantenir-la fins que millorin.
3. Reduir la dosi a poc a poc, si cal en intervals menors.

En el cas de la gent gran, les BZD, especialment les de semivida llarga com el diazepam, estan considerades com a medicació no apropiada. Per tant, aquesta estratègia només es recomanaria en casos de dependència elevada<sup>32</sup>.

Els estudis indiquen que dues tercers parts de les persones que prenen BZD crònicament són capaces de

**Taula 2: Mesures per millorar la higiene de la son.**

Mantenir horaris regulars a l'hora d'anar a dormir i llevar-se al matí. Fins i tot vacances i caps de setmana.

Limitar el temps diari al llit a les necessitats individuals. Estar al llit molta estona pot produir un son fragmentat i lleuger.

Evitar migdiades (màxim 20-30 minuts i sense posar-se al llit).

Practicar exercici físic de manera regular i moderada, però com a mínim 3 hores abans d'anar a dormir.

Obtenir una exposició suficient a una llum brillant durant el dia.

Associar el llit amb el dormir: evitar veure la televisió, menjar, etc... al llit. Llegir una mica o escoltar música pot anar bé només si s'associa amb la son.

Evitar els sopars abundants i preferentment finalitzar 2-3 hores abans d'anar al llit, però no anar a dormir amb gana.

Evitar substàncies i fàrmacs estimulants a partir de mitja tarda (cafeïna, nicotina, xocolata).

Evitar prendre alcohol per afavorir la inducció del son ja que fragmenta el son.

Evitar l'exposició a llum brillant just abans d'anar al llit com la televisió o l'ordinador

Disminuir l'estrès: tenir una estona cada dia per pensar i ordenar les coses, sense tensions; saber prioritzar; viure el present; establir relacions d'afecte en tots els àmbits.

Mantenir l'entorn nocturn amb una temperatura agradable, silenci i foscor i portar roba de llit còmoda.

Relaxar-se abans d'anar a dormir i afavorir hàbits associats amb l'hora d'anar a dormir.

Davant de la impossibilitat d'agafar la son, sortir del llit i realitzar una activitat relaxant (escoltar música suau, lectura senzilla) i només tornar al llit si es te son. No preocupar-se, no mirar el rellotge.

En cas de despertar-se a mitja nit, no menjar res o pot començar a despertar-se de forma habitual a la mateixa hora amb sensació de gana.

#### **En gent gran tenir també en compte:**

Limitar el consum de líquids per la tarda, sobretot si la freqüència urinària és un problema.

Tenir en compte l'efecte que certs medicaments poden tenir sobre el son.

Els esimulants a l'hora d'anar a dormir i els sedants durant el dia poden afectar desfavorablement el son

**Adaptació 1,2,6,47**

deixar-les amb l'ajuda d'un programa de deshabitació<sup>31</sup>. Hi ha pacients, però, en què el grau de dependència és molt alt i és molt difícil intervenir-hi. L'ansietat o l'insomni crònic poden provocar molt mal estar al pacient i el tractament crònic o intermitent amb BZD a dosis baixes pot estar indicat ja que pot millorar la simptomatologia i la capacitat funcional d'aquests<sup>35</sup>.

### **Hipnòtics no benzodiazepínic (z-hipnòtics)**

Són fàrmacs estructuralment no relacionats amb les benzodiazepines i pertanyen a tres grups químics: ciclopirolones (zopiclona), imidazopiridines (zolpidem) i pirazolopirimidines (zaleplon).

Actualment, estan comercialitzats zopiclona, zolpidem i estan autoritzats per al tractament a curt termini de l'insomni greu i discapacitant.

Els resultats d'una revisió sistemàtica de 17 assaigs clínics amb zolpidem o zopiclona comparats amb una BZD no van mostrar diferències significatives en la durada total del son, el nombre de vegades en què el malalt es va despertar durant la nit o el període de latència del son<sup>36</sup>.

Inicialment, aquest grup de fàrmacs va ser desenvolupat amb l'objectiu de superar els inconvenients del tractament amb BZD descrits anteriorment. Zolpidem, en canvi, s'ha vist que no soluciona aquest problema. Fa poc temps, l'FDA ha recomanat reduir-ne la dosi de 10 a 5 mg en les dones, ja que s'ha vist que se'n poden trobar nivells alts en sang al matí següent que poden afectar activitats que requereixin concentració. També ha recomanat utilitzar la menor dosi en homes<sup>37</sup>.

També s'ha vist que presenten altres efectes adversos igual que les BZD. S'han descrit casos de reaccions d'hipersensibilitat potencialment greus<sup>25</sup>, un major risc de fractura de maluc especialment en els nous tractaments i en els pacient amb demència lleu o moderada<sup>38</sup>, un risc que en algun estudi sembla que pugui ser fins i tot superior al d'algunes BZD com alprazolam o lorazepam<sup>39</sup>.

Estudis inicials semblaven indicar també que presentaven menor efecte rebot a la retirada, però finalment s'ha vist que no és així i que també presenten risc d'abús i dependència<sup>40</sup>.

Conseqüentment, l'evidència demostra que no són superiors ni en efectivitat ni en seguretat amb relació a les BDZ<sup>6,41</sup>.

### Antidepressius

Entre els antidepressius n'hi ha uns quants dels quals s'han descrit característiques sedants i s'han avaluat en pacients amb insomni associat a depressió: amitriptilina, doxepina, mirtazapina, trazodona. Actualment, a Espanya, cap antidepressiu té indicació per a insomni primari.

Els antidepressius amb un perfil sedant són els tricíclics (doxepina, trimipramina i amitriptilina), la trazodona i la mirtazapina. En el cas dels tricíclics, l'acció sedant sembla anar associada als efectes anti-histamínics i possiblement a efectes antagonistes del receptor adrenèrgic alfa-1. En el cas de la trazodona sembla estar relacionat amb l'antagonisme dels receptors 5-HT<sub>2</sub> i, possiblement, dels alfa-adrenèrgics<sup>6</sup>. La mirtazapina és antagonista dels receptors alfa-2 i 5-HT<sub>2</sub>, i els receptors 5-HT<sub>3</sub>. Per altra banda, té una gran afinitat pels receptors histamínics H<sub>1</sub>, circumstància que es relaciona amb la sedació freqüent i intensa que produeix.

Les dosis per a l'insomni són menors que les utilitzades per tractar la depressió<sup>6</sup>.

La doxepina a dosis baixes (3-6 mg) és l'únic fàrmac amb indicació per a la depressió amb insomni i que també ha demostrat una més clara eficàcia en el tractament de l'insomni primari sense presentar efectes adversos importants<sup>42,43</sup>.

En el cas de la trazodona o la mirtazapina l'evidència és menor i contradictòria<sup>43</sup>. En un assaig clínic comparatiu amb zolpidem i placebo en pacients amb insomni primari, la trazodona va ser més eficaç que placebo, però no que zolpidem per reduir la latència del son i la durada, si bé l'efecte no era significatiu al cap de dues setmanes. Per altra banda, tot i tenir una semivida relativament curta sovint presenta sedació diürna. Per altra banda, la mirtazapina només estaria indicada en cas d'insomni secundari a depressió<sup>7,43</sup>.

Lagomelatina, comercialitzada fa més poc, podria ser útil en pacients amb insomni amb trastorns dels

ritme circadiari ja que és agonista del receptor de la melatonina<sup>44</sup>, si bé falta més evidència i actualment no es recomana<sup>6</sup>.

Cal tenir en compte que els antidepressius produeixen una sèrie d'efectes adversos importants com augment de pes, ideació suïcida, hipomania o mania en pacients amb trastorn bipolar, toxicitat cardiovascular i hipotensió ortostàtica. La retirada també pot produir efecte rebot i s'ha de fer de forma gradual<sup>45</sup>.

Una metanàlisi d'estudis sobre la millora de la latència del son que perceben els pacients i també amb mesures objectives, demostra una reducció amb l'ús d'antidepressius tot i que menor que amb l'ús d'hipnòtics<sup>46</sup>.

### Clometiazole

Té activitat hipnòtica, ansiolítica i antiepilèptica. No se'n coneix exactament el mecanisme d'acció, però

**Taula 3: Hipnòtics comercialitzats a març 2013. (adaptada 6,32,35)**

		Vida mitja (h)	Dosis equivalent 5mg diazepam (mg)
<b>BZD semivida curta (&lt; 6h)</b>	Benzazepam	2-5	25
	Brotizolam*	3-8	0,5
	Clotiazepam*	4-6	
	Midazolam*	1-5	7,5
	Triazolam*	3-5	0,25
<b>BZD semivida intermitja (6-24h)</b>	Alprazolam	12-15	0,25-0,5
	Bromazepam	10-20	3-6
	Flunitrazepam	16-25	0,5-1
	Loprazolam*	4-15	0,5-1
	Lorazepam	10-20	0,5-1
	Lormetazepam*	11-30	0,5-1
	Pinazepam	10-15	
<b>BZD semivida llarga (&gt;24h)</b>	Clobazam	18	10
	Clorazepat dipot.	30-48	7,5
	Clordiazepòxid	5-30	
	Diazepam	20-100	-
	Flurazepam*	24-100	15
	Ketazolam	6-25	7,5
	Quazepam*	40-55	10-15
<b>Hipnòtic</b>	Clometiazol		
<b>Antiepilèptic</b>	Clonazepam	18-50	0,25-0,5
<b>z-hipnòtics</b>	Zolpidem	1,5-3	2,5
	Zopiclona	1,5-3	2

\*Principis actius amb la indicació d'insomni.

Adaptada 6,32,35

sembla que actua augmentant l'activitat del neurotransmissor GABA i que presenta un comportament similar al de les BZD.

Està indicat per al tractament de l'insomni de curta durada en gent gran.

Té un semivida de quatre hores i, per tant, no se n'ha d'esperar un efecte residual durant el dia. Presenta un inici d'acció ràpid i disminueix la latència del son i la quantitat de despertars. S'ha de tenir, però, una precaució especial en cas d'insuficiència respiratòria, renal o cardíaca i també produeix irritació nasal i gàstrica. No s'ha d'utilitzar en períodes llargs ja que presenta farmacodependència<sup>47</sup>.

### **Antiepilèptics i antipsicòtics**

Són insuficients els estudis sobre l'eficàcia en el tractament de l'insomni que tinguin en compte el potencial d'efectes adversos. Cap no té indicació per al tractament de l'insomni primari.

La gabapentina i la pregabalina són antiepilèptics utilitzats per tractar el dolor crònic o la fibromiàlgia, patologies que a vegades presenten insomni. Alguns estudis semblen indicar que hi ha una millora en la latència del son i el despertar durant la nit d'aquests pacients<sup>2,5</sup>.

La pregabalina té indicació per a trastorn d'ansietat generalitzada i sembla que també redueix els efectes de l'insomni associat en aquests pacients<sup>2</sup>.

Els antipsicòtics sedants com olanzapina, quetiapina o risperidona també semblen mostrar millora en els símptomes però presenten importants efectes secundaris (augment de pes, síndrome metabòlica i augment de la mortalitat especialment en gent gran). Això fa que només es consideri una opció en cas de pacients amb trastorn mental greu com a diagnòstic principal<sup>2,5</sup>.

### **Antihistamínics H1**

Els antihistamínics sedants (difenhidramina, doxilamina entre altres) es comercialitzen sobretot com a especialitats farmacèutiques publicitàries.

Són antagonistes dels receptors muscarínics fet que condiciona principalment els efectes adversos anticolinèrgics que tenen: deteriorament cognitiu, deteriorament psicomotor, restrenyiment, retenció urinària, sensació de vertigen, fatiga, boca seca.

Les dades d'eficàcia són molt escasses i l'ús s'associa a efectes adversos que poden ser greus<sup>6,44</sup>. Són menys eficaços que les BZD i tot i que produeixen un inici del son més ràpid que placebo, ràpidament acostuma a aparèixer tolerància a l'efecte hipnòtic<sup>43, 47</sup>.

### **Ramelteó**

Fàrmac agonista del receptor MT1 i MT2 de melatonina amb propietats semblants a les de la melatonina endògena.

El 2005, l'FDA va aprovar-ne la indicació per a insomni caracteritzat per latència de son, amb dosis de 8 mg, 30 min abans d'anar a dormir. L'EMA però, encara no l'ha aprovat i ha emès un dictamen negatiu per a la utilització ja que calen més estudis que en confirmin l'eficàcia i la seguretat<sup>48</sup>.

### **Melatonina**

La melatonina és una hormona endògena que produeix la glàndula pineal. Té secreció nocturna i supressió durant el dia per efecte de la llum, regula el ritme circadiari. S'associa a un efecte hipnòtic. Substàncies com el tabac o l'alcohol o alguns fàrmacs en disminueixen la producció<sup>6</sup>.

Actualment, a Espanya, hi ha aprovat un fàrmac de forma retardada en persones més gran de 55 anys, i també hi ha diferents presentacions com a parafarmàcia.

Els resultats d'una metanàlisi del 2006 sobre l'eficàcia indiquen que no hi ha proves suficients que permetin confirmar-ne l'eficàcia<sup>49</sup>. Alguns estudis recents semblen indicar, però, que disminueix significativament la latència del son però no altres paràmetres. Tampoc no hi ha gaires dades de seguretat a llarg termini tot i que no sembla que s'associï a dependència, tolerància o símptomes d'abstinència a la retirada<sup>6,50</sup>.

### **Valeriana**

La valeriana és una de les plantes medicinals més utilitzada contra l'insomni tant en herba seca com en extracte o tintura.

Hi ha poca evidència sobre l'eficàcia que té i una varietat alta en els estudis pel que fa a les dosis i les preparacions. Una metanàlisi d'assaigs clínics va concloure que la valeriana podia ser efectiva per la percepció subjectiva de millora dels pacients tot i que no es va poder

demostrar de forma objectiva a nivell quantitatiu a causa dels pocs estudis i la baixa qualitat d'aquests<sup>51</sup>.

La combinació de la valeriana i el llúpol han demostrat certa eficàcia en el tractament de l'insomni lleu moderat però calen més estudis<sup>6</sup>.

### **Altres**

No es recomana la utilització d'hidrat de cloral, de meprobamat i de barbitúrics en el tractament de l'insomni. Tampoc hi ha estudis que demostrin l'eficàcia de plantes medicinals com la passiflora (*Passiflora incarnata* L.), la rosella de Califòrnia (*Eschscholtzia californica* Cham.), la lavanda (*Lavandula angustifolia* Mill.), la melissa (*Melissa officinalis* L.) o la til·la (*Tilia cordata* Mill.)<sup>6</sup>.

### **SELECCIÓ DEL TRACTAMENT**

Tradicionalment, el tractament més utilitzat en l'insomni han estat els fàrmacs, però darrerament els resultats dels estudis suggereixen que el tractament no farmacològic, sol o associat a hipnòtics, produeix una millora significativa a més llarg termini i que l'eficàcia del tractament farmacològic s'ha de considerar a més curt termini i tenint en compte els riscos<sup>1,6</sup>.

Les mesures d'higiene del son són bàsiques i prèvies a qualsevol abordatge. Tant aquestes com les TCC les poden aplicar sanitaris no especialistes<sup>6,47</sup>.

#### *Estudis comparatius tractament farmacològic - no farmacològic*

En el curt termini, els resultats clínics comparatius entre fàrmacs hipnòtics i diverses TCC durant 6-10 setmanes no han mostrat diferències d'eficàcia<sup>52</sup>.

Els estudis assenyalen que els hipnòtics són eficaços per afavorir el son a curt termini, però l'eficàcia en tractaments a llarg termini no està tan clara<sup>7,53</sup>.

A més llarg termini però, les TCC han demostrat una millora dels símptomes més sostinguda i han mantingut els efectes fins als tres anys de seguiment<sup>52</sup>.

Per altra banda, s'ha demostrat que les tècniques conductuals són efectives quan es combinen amb l'ús d'hipnòtics i ajuden els pacients a reduir el consum de fàrmacs<sup>17</sup>.

Iniciar el tractament combinant tractament farmacològic i no farmacològic i continuar posteriorment només amb les TCC ha demostrat produir millors re-

sultats a llarg termini<sup>17</sup>.

Les TCC són ben acceptades pels pacients però requereixen recursos, temps i en alguns casos especialització per dur-les a terme i obtenir-ne resultats, condicions que a vegades no estan en els dispositius actuals d'assistència sanitària<sup>2,5</sup>.

#### *Selecció del tractament farmacològic*

En cas de valorar la necessitat de tractar l'insomni farmacològicament, cal planificar amb el pacient els objectius del tractament, la durada i el procés de retirada. Els fàrmacs d'elecció serien els hipnòtics. Aquests però s'han d'utilitzar seguint les recomanacions següents(6):

- Utilitzar la dosi mínima que millori els símptomes.
- El tractament no ha de durar més de quatre setmanes.
- No se'n recomana un ús crònic i si és així se n'ha de fer un seguiment periòdic.
- Quan s'utilitza una BDZ, en la mesura del possible el tractament ha de ser intermitent.
- El tractament s'ha de retirar de forma gradual.
- Vigilar l'efecte rebot i els símptomes d'abstinència durant la retirada.
- Si un pacient no respon al tractament amb un hipnòtic no es recomana canviar a un altre excepte que els efectes adversos siguin directament relacionats amb el fàrmac específic.

Els hipnòtics d'elecció serien les benzodiazepines però cal tenir en compte diferents factors associats al pacient<sup>2</sup>:

- La resposta anterior a altres tractaments.
- Contraindicacions: ex. les BZD en cas d'apnea del son o en cas d'activitats laborals com conductors o treball d'altura.
- Comorbiditats: depressió, ansietat o trastorn mentals greus.

La selecció del tipus de BZD depèn de diferents factors<sup>1,5,7,35</sup>

- L'edat: a més edat, més risc d'acumulació de dosis i sedació amb les de semivida llarga.
- L'efecte buscat: si volem només un efecte per un insomni inicial (semivida curta) o si volem també un efecte ansiolític residual (semivida llarga).



- La patologia concomitant: per exemple, en insuficiència hepàtica, utilitzar lorazepam pel seu metabolisme.
- Les característiques individuals del pacient: per exemple, si hi ha antecedents d'abús o dependència a substàncies, evitar les de més potència com alprazolam.
- Si es tracta d'un insomni crònic amb despertar precoç o ansietat diürna associada, es pot indicar una benzodiazepina de durada més llarga.
- Si es produeix sedació l'endemà, se'n pot utilitzar una d'acció més curta.
- Els de semivida intermèdia serien d'elecció en cas de pacients que es lleven a mitja nit.
- El que no es recomana, però, és utilitzar una combinació de benzodiazepines, una per l'ansietat i una altra per l'insomni pel més gran risc d'acció contra l'avantatge aparent d'assolir diferents efectes.

S'ha d'explicar al pacient que un dels riscos més importants és la potencial tolerància i dependència juntament amb els trastorns de la memòria i també advertir de les possibles interaccions amb l'alcohol o altres fàrmacs depressors de l'SNC<sup>1,7</sup>.

Els z-hipnòtics no aporten avantatges amb relació a les benzodia-

**“ Les benzodiazepines són els fàrmacs d'elecció i es recomana que el seu ús no sigui superior a 4 setmanes.**

zepines. Els resultats no mostren diferències clíniques rellevants que en justifiquin l'ús ni tampoc el pas d'una benzodiazepina a un z-hipnòtic quan no hi ha resposta adequada<sup>7,36</sup>. Per altra banda, no estan indicats per a l'insomni associat a ansietat o a tensió muscular ja que no tenen acció miorelaxant ni ansiolítica com les BZD.

Tot i així, un estudi dut a terme a un grup de metges alemanys per conèixer la percepció dels professionals, va recollir que els prescriptors tenien la sensació que els z-hipnòtics eren més efectius i segurs, especialment en la possibilitat de millorar la tolerància i de disminuir l'efecte rebot en la retirada<sup>54</sup>.

Els hipnòtics (BZD o z-hipnòtics) han mostrat ser

més efectius i tenir menys efectes adversos que els antidepressius i els antipsicòtics sedants i per això són de primera elecció<sup>24</sup>. Els segons normalment no tenen risc de dependència física o abús, però cal tenir en compte que tenen altres efectes com sedació diürna, augment de pes o efectes cardiovasculars, i efectes anticolinèrgics.

L'ús dels antidepressius estaria indicat en el tractament de l'insomni crònic associat a depressió i evitar així els riscos de l'ús crònic de les BZD. També poden estar indicats en casos d'antecedents o risc d'abús amb les BZD<sup>2,6</sup>.

L'ús d'antiepilèptics o antipsicòtics no es recomana en cas d'insomni primari però podrien ser d'utilitat en cas de pacients que ja en prenguessin per altres indicacions com dolor neuropàtic, fibromiàlgia o trastorns psiquiàtrics<sup>2,6</sup>.

Els antihistamítics es recomana evitar-los pels efectes secundaris que tenen i la poca evidència de l'eficàcia. I en el cas de melatonina o dels productes naturals com valeriana no hi ha prou evidència de seguretat i eficàcia per recomanar-los<sup>2,6</sup>.

#### *Insomni transitori*

Tal com hem comentat anteriorment el més important és identificar la causa i tractar-la i en molts casos ja no cal ni fer un abordatge farmacològic<sup>7</sup>.

En cas que l'insomni condicionés molt el pacient, les recomanacions actuals coincideixen a destacar que en aquests casos és d'elecció el tractament farmacològic<sup>1,2,5,6</sup>.

El fàrmac d'elecció són les benzodiazepines d'acció curta i que no formin metabòlits, a dosis baixes, durant 1-3 nits<sup>7</sup>.

#### *Insomni de curta durada*

En aquest cas, el tractament d'elecció és el no farmacològic amb mesures d'higiene del son i TCC. Si es considera necessari tractament farmacològic, utilitzar una benzodiazepina d'acció curta a la dosi mínima eficaç un màxim de dues setmanes<sup>7</sup>.

#### *En el cas de l'insomni crònic*

En l'insomni crònic el més important és identificar-ne la causa.

Mentrestant, tractarem la simptomatologia considerant de primera elecció el tractament no farmacològic mitjançant TCC que augmenten també l'efecte del tractament farmacològic(7). El tractament farmacològic està indicat només en aquells casos en què el pacient presenta formes greus d'insomni, incapacitant o de llarga durada, que afecta la seva vida diària i que no es resol amb les mesures no farmacològiques<sup>1,53</sup>.

S'ha d'administrar una benzodiazepina, normalment d'acció intermèdia, com a tractament adjuvant, a les dosis més baixes i durant períodes curts i intermitents no més de tres setmanes seguides<sup>7</sup>. Per evitar la cronificació i la dependència al tractament farmacològic, cal una reavaluació als 15 dies-1 mes de l'inici del tractament i, posteriorment, cada 6 mesos, per avaluar-ne l'efectivitat i els efectes secundaris<sup>2</sup>.

#### *Insomni en la gent gran*

En aquest grup d'edat, el tipus d'insomni més freqüent és l'insomni crònic i, per tant, caldrà valorar la presència d'algun factor precipitant com una malaltia or-

gànica o psiquiàtrica que pugui cronificar-lo<sup>1</sup>.

El tractament d'elecció són les mesures no farmacològiques. La utilització de BZD i anàlegs només està indicada en el tractament d'un trastorn intens que limita l'activitat del pacient o li provoca un estrès important. Sempre seran BZD de semivida curta o intermèdia, que es metabolitzin per glucuroconjugació (lorazepam i lormetazepam) i que no s'acumulin, utilitzant dosis baixes i reevaluant periòdicament l'evolució de l'insomni. Els z-fàrmacs també són alternativa tot i que com s'ha comentat anteriorment no han demostrat més efectivitat ni seguretat<sup>1,747</sup>.

#### *Insuficiència hepàtica*

En aquest cas a causa de la seva farmacocinètica l'elecció seria lorazepam.

#### *Embaràs*

Si fos necessari utilitzar BZD durant l'embaràs, s'hauria de recórrer a la dosi més baixa i a la durada del tractament més curta possible per tal d'evitar el risc de defectes congènits<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Anònim. Tractament farmacològic de l'insomni. Butlletí d'informació terapèutica. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2009; 21(2):7-12.
2. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet*. 2012; 379 (9821):1129-41.
3. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep medicine*. 2010; 11(10):1010-8.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2): 97-111.
5. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013; 309(7):706-16.
6. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Lاین Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1.
7. Fundació Institut Català de Farmacologia. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Índex Farmacològic, 5ª ed. Barcelona; 2000
8. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med* 2010; 6:196-204.
9. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 411-18.
10. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):10-19.
11. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5): 447-453.
12. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep*. 2007; 30(3): 274-280.
13. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America Insomnia Survey. *Sleep*. 2011;34(9): 1161-1171.
14. Sarsour K, Kalsekar A, Swindle R, Foley K, Walsh JK. The association between insomnia severity and healthcare and productivity costs in a health plan sample. *Sleep*. 2011;34(4):443-450.
15. Morin CM, LeBlanc M, Bélanger L, Ivers H, Merette C, Savard J. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry*. 2011; 56(9): 540-548.
16. Hohagen F, Köppler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M. Sleep onset insomnia, sleep maintaining insomnia and insomnia with early morning awakening—temporal stability of subtypes in a longitudinal study on general practice attenders. *Sleep*. 1994;17(6):551-554
17. Morin CM, Vallières A, Guay B, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301: 2005-15.
18. Buysse DJ, Germain A, Moul DE, et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med*. 2011;171(10):887-895.
19. Ritterband LM, Thorndike FP, Gonder-Frederick LA, et al. Efficacy of an Internet-based behavioral intervention for adults with insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(7):692-698.

20. Van Straten A, Cuijpers, P. Self-help therapy for insomnia: a meta-analysis (2009). *Sleep Med Rev.* 2009;13(1): 61-71.
21. Sarris J, Byrne GJ. A systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Med Rev.* 2011; 15(2): 99-106
22. Cheuk DKL, Yeung WF, Chung KF, Wong V. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD005472. DOI:10.1002/14651858.CD005472.pub3.
23. Krystal AD. A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: the empirical basis for US clinical practice. *Sleep Med Rev.* 2009; 13(4): 265-274.
24. Falloon K, Arroll B, Elley CR, Fernando, A. The assessment and management of insomnia in primary care. *BMJ.* 2011; 342: d2899–d2899.
25. FDA Drug Safety Information. Sedative-hypnotic drug products March 2007. Disponible a: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152873.htm>
26. Billioti de Gage, S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pèrès K, Kurth T, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012; 345: e6231–e6231
27. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etmann M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30:171-84.
28. Khong TP, De Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, Petri H. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. 2012. *Calcif Tissue Int.* 2012 Jul; 91(1):24-31
29. Chang CM, Wu EC, Chen CY, Wu KY, Liang HY, Chau YL, Wu CS, Lin KM, Tsai HJ. Psychotropic drugs and risk of motor vehicle accidents: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Apr; 75(4):1125-33.
30. Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax.* 2013; 68(2): 163–70.
31. Voshaar RC, Couvée JE, van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 213-20.
32. Anònim. Retirada del tractament amb benzodiazepines. Butlletí d'informació terapèutica. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2011; 22(2):8-12
33. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998; 393: 95-101
34. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *Br J Gen Pract* 2006; 56 (533): 958-63.
35. Anónimo ¿Utilizamos adecuadamente las Benzodiazepinas? El Comprimido 2011; 21. Disponible a: [http://www.elcomprimido.com/PDF/Recomendaciones%20BZD\\_CAST.pdf](http://www.elcomprimido.com/PDF/Recomendaciones%20BZD_CAST.pdf)
36. Liverpool Reviews and Implementation Group. "The clinical and cost-effectiveness of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the management of insomnia" Assessment report, National Institute of Clinical Excellence 2003.
37. FDA Drug Safety Communications. 2013. Risk of next morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist) Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf>
38. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med.* 2013;173(9): 754-761
39. Finkle WD, Der JS, Greenland S, Adams JL, Ridgeway G, Blaschke T, Wang Z, Dell RM, VanRiper KB. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription of zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2011;59: 1883-90.
40. Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA(A) receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90(1): 74-89
41. NICE – National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. Technology Appraisal Guidance 77. NICE, London, 2004.
42. Krystal AD, Lankford A, Durrance HH, et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep.* 2011;34(10):1433-1442.
43. Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc.* 2012;52:e210-e219
44. Ferguson SA, Rajaratnam SM, Dawson D. Melatonin agonists and insomnia. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 305–18.
45. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005; 65: 927–47.
46. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1335–50.
47. Anònim. Recomanacions per a l'abordatge terapèutic dels trastorns mentals en persones grans institucionalitzades. Regió Sanitària Barcelona. Servei Català de la Salut. 2009. Disponible a: <http://www20.gencat.cat/portal/site/salut/menuitem.6c4bc79d438cb6ec3bfd8a10b0c0e1a0/?vgnnextoid=f5e84ad72252c310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f5e84ad72252c310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>
48. European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre la retirada de la solicitud de comercialización de Ramelteon. EMEA/549002/2008. Disponible a: [http://www.emea.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Medicine\\_QA/2010/01/WC500064662.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500064662.pdf)
49. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Vohra S, Klassen TP, Baker G. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-8.
50. Lyseng-Williamson K A. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥55 years. *Drugs Aging.* 2012; 29(11):911-23
51. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med.* 2010; 11(6):505-11.
52. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMCFam Pract.* 2012;13(1):40
53. ¿Cómo prescribimos hipnóticos? Cuestiones a tener en cuenta. *IN-FAC* 2005;13:25-28.
54. Hoffmann F. Perceptions of German GPs on benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs. *Swiss Med Wkly.* 2013 Jan 17;143:w13745.

## CASOS CLÍNICS

# Tractament del pacient crònic hepàtic amb descompensació ascítica i encefalopatia hepàtica

D. Ferràndez, Hospital Igualada, Consorci Sanitari Anoia

A. Camacho, Hospital Igualada, Consorci Sanitari Anoia

Es presenta un cas clínic d'interès científic seguint la metodologia SOAP S: dades subjectives en la presentació del cas. A: Anàlisi. O: Dades objectives (signes, resultats...). P: desenvolupament del pla terapèutic.

### DESCRIPCIÓ

Home de 54 anys, fumador ocasional, exalcohòlic de més de 80g/dia fins fa tres anys. Recaiguda en el consum freqüent d'alcohol, l'últim el setembre del 2011, amb alguna ingesta ocasional des d'aleshores. Sense al·lèrgies a medicaments.

### Malaltia actual (motiu de l'ingrés)

El 5 de novembre de 2011, acut a urgències per un quadre de desorientació progressiva i estat d'obnubilació no acompanyat d'administració de sedants ni evidència d'hemorràgia digestiva alta (HDA). Presenta *flapping* reflexos i simètrics. A l'exploració física presenta estigmes cutanis d'hepatopatia crònica (aranyes vasculars) i abdomen distès. Fetor hepàtica, signes d'ascites sense tensió i no presència d'edemes a EEII. Resta d'exploració normal.

### Antecedents patològics

Aleteig auricular revertit amb cardioversió elèctrica el maig del 2008, diabetis mellitus tipus II actualment amb mesures higienodietètiques i sense tractament farmacològic.

Diagnosticat de cirrosi hepàtica enòlica l'abril del 2008 amb una primera descompensació ascítica el mateix mes que va requerir tractament farmacològic amb furosemida i espironolactona. Va presentar peritonitis bacteriana espontània el febrer del 2010, actualment en tractament farmacològic profilàctic. L'última paracentesi evacuadora amb ingrés hospitalari data del febrer del 2011.

Presenta serologies VHA, VHB, VHC negatives i complementàriament, destaca en l'última gastroscòpia gastritis crònica inespecífica sense presència de varices esofàgiques.

### Dades analítiques a l'ingrés

Leucòcits: 18,25 x 10e9/L (fórmula leucocitària: 77,7/10,2/11,5); Hb:109 g/L; VCM:96,2 fl; plaquetes:327.0 x 10e9/L; TP:30,1%; bilirubina:60,2 µmol/L; GOT: 40.8 UI/L;

Na+:127 mmol/L; K+:4.1Meq/L; urea:33,6mg/dl; amilasa:61.8 U/L; creatinina sèrica:1,0 mg/dl; proteïnes: 80g/L; PCR:13 mg/L; glicèmia: 151 mg/dL.

BQ líquid ascític (paracentesi evacuadora): glucosa 158.6 mg/dL; proteïnes: 1.5g/dL; eritròcits 230 cel/µL; leucòcits 240 cel/µL.

Orientació diagnòstica

1. Cirrosi hepàtica enòlica Child C
2. Encefalopatia hepàtica grau II
3. Ascites descompensada
4. Diabetis Mellitus tipus II

### TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

Unitat assistencial: urgències i medicina (ingrés)	
FARMACOTERÀPIA	COMENTARIS
5/11/2012 Norfloxacina 400 mg/24h VO (prèviament en tractament, continuació a l'ingrés)	Tractament actiu durant un episodi de peritonitis bacteriana espontània anterior a l'ingrés amb dosi de 400 mg/12h i durant els mesos posteriors amb tractament profilàctic per disminuir la probabilitat de recidiva.
05/11/2012 Clometiazole 192 mg/8h VO Diazepam 5mg VO dosi única.	La nit de l'ingrés a urgències es desencadena una síndrome de privació alcohòlica. Les BZP amb metabolisme hepàtic (excloent lorazepam, oxacepam i temazepam) estarien contraindicades en cirrosi hepàtica i augmentarien el risc d'encefalopatia hepàtica.
07/11/2012 Augment de dosi de lactulosa VO i inici de lactulosa via rectal. Augment de dosi de rifaximina a 400 mg/8h VO (dosi màxima). Es retiren els diürètics en tractament actiu: espironolactona i furosemida	Derivat d'un increment progressiu en la simptomatologia d'encefalopatia hepàtica probablement derivada del tractament amb diürètics (furosemida i espironolactona).
10/11/2012 Inici de fluidoteràpia EV amb 500 ml SSF (en 24 h) i restricció hídrica 1L/dia. Administració concomitant d'albumina 10g/6h via IV. Suplements de nutrició enteral amb un contingut alt en aminoàcids ramificats (restricció proteica).	Augmenta la semiologia d'ascites i destaca analíticament la presència d'insuficiència renal prerrenal (creatinina sèrica i sodi en orina alterats).
11/11/2012 Àcid fòlic 5mg/24h VO Retirada Vit K pel tractament de coagulopatia	Destaca en anàlítica anèmia megaloblàstica amb déficit de folats.
16/11/2012 Reintroducció de diürètics a dosis creixents: furosemida i espironolactona.	Derivada d'una millora de la simptomatologia de l'encefalopatia hepàtica i de la funció renal amb paràmetres analítics dintre de valors normals.

Unitat assistencial: convalsència	
FARMACOTERÀPIA	COMENTARIS
27/11/2012 Insulina aspartat 1 UI preprandial amb pauta correctora PRN segons valors de glicèmia.	Valors de glicèmia elevats
30/11/2012 Insulina glargina 16 UI/24h amb suport de pauta mòbil.	

PROBLEMES MÈDICS	PROBLEMES FARMACÈUTICS
Peritonitis bacteriana espontània (PBE)	Conèixer antecedents clínics i estat actual del pacient en relació a la PBE. Valoració de la profilaxi de la PBE i validació del tractament antibiòtic profilàctic per evitar infecció peritoneal.
Cirrosi hepàtica(CH) grau Child C i descompensació ascítica	Plantejar les opcions terapèutiques de la CH. Conèixer la terapèutica a utilitzar en la prevenció i el tractament de les complicacions derivades de la CH.
Encefalopatia hepàtica grau II-III com a complicació de la CH	Valorar l'estat del pacient, el grau d'EH i les opcions farmacoterapèutiques.
Insuficiència renal prerenal com a complicació de CH	Conèixer les opcions terapèutiques de la insuficiència renal prerenal. Optimització del tractament farmacològic.
Síndrome de privació alcohòlica	Control simptomatologia (quadre confusió, malestar, delirium tremens...)
Estat nutricional	Assegurar l'atenció correcta de l'estat nutricional del pacient

## NOTES SOAP

**PROBLEMA FARMACÈUTIC. Conèixer els antecedents clínics i l'estat actual del pacient amb relació a la PBE. Valoració de la profilaxi de la PBE i validació del tractament antibiòtic profilàctic per evitar infecció peritoneal.**

### Subjectiu

Sense dades clíniques prèvies a l'ingrés hospitalari. Sense presència de PBE en el moment de l'ingrés amb sospita clínica de recidiva.

### Objectiu

- Conèixer els antecedents clínics i l'estat actual del pacient amb relació a la PBE.
- Valoració de la profilaxi de la PBE i validació del tractament antibiòtic profilàctic per evitar infecció peritoneal.

### Proves complementàries

Es duu a terme una paracentesi evacuadora i una anàlisi bioquímica del líquid ascític (i microbiològic si escau per positivitat del l'anàlisi bioquímica i de l'hemocultiu): glucosa 158,6 mg/dL; proteïnes: 1.5g/dL; eritròcits 230 cel/μL; leucòcits 240 cel/μL.

### Anàlisi

La PBE és d'una infecció espontània del líquid ascític en absència d'un focus intraabdominal d'infecció o inflamació resultat d'una translocació bacteriana. Està estretament relacionada amb pacients cirròtics que presenten descompensació ascítica. Comprèn aproximadament un 25% de les infeccions produïdes en aquesta població i, una vegada superat un primer episodi, la probabilitat de recidiva és d'un 80% a l'any de curació. Principalment, es manifesta amb clínica de febre, dolor abdominal i peritonisme.

Es recomana iniciar tractament antibiòtic amb cobertura per a gramnegatius si es confirma un recompte absolut de polimorfonuclears >250 cèls/mm i un transsudat amb concentració de proteïnes inferior a 1g/dL.

La profilaxi antibiòtica es basa en una descontaminació intestinal selectiva, és a dir, en una disminució de la quantitat de bacteris aerobis gramnegatius de la flora intestinal per evitar la recidiva.

Aquest tipus de profilaxi també es fa en altres tipus de pacients cirròtics que presenten un alt risc d'infecció (pacients amb HDA, pacients hospitalitzats amb ascites i nivells baixos de proteïnes totals en líquid ascític) que en disminueixen la capacitat opsonínica.

### Pla

Inici de tractament antibiòtic profilàctic durant diversos mesos per evitar infecció peritoneal: norfloxacin 400 mg/dia.

Una alternativa seria l'ús de cotrimoxazole 2 comp/dia, 5 dies a la setmana, que ha mostrat no inferioritat quant a disminució de recidives de PBE.



**PROBLEMA FARMACÈUTIC. Plantejar les opcions terapèutiques de la CH. Conèixer la terapèutica a utilitzar en la prevenció i tractament de les complicacions derivades de la CH**

**Subjectiu**

A l'exploració física el pacient presenta estigmes cutanis d'hepatopatia hepàtica en forma d'aranyes vasculares i abdomen distès amb defensa muscular i escàs peristaltisme. Fetor hepàtic, signes d'ascites sense tensió, sense presència d'edemes a EEII.

**Objectiu**

- Plantejar les opcions terapèutiques de la CH.
- Conèixer la terapèutica a utilitzar en la prevenció i tractament de les complicacions derivades de la CH: ascites.

*Proves complementàries*

Determinar el grau de cirrosi a partir de: grau d'encefalopatia (estadi 1-2), grau d'ascites: moderada, valor de bilirubina 60,2 µmol/L, valor d'albumina < 2.8 g/dl i temps de protrombina 30,1%.

S'assoleix una puntuació entre 10-15 considerant les diferents variables clíniques esmentades anteriorment: grau de cirrosi Child C.

**Anàlisi**

La cirrosi és una malaltia degenerativa del fetge que cursa de forma crònica i progressiva. La formació de nòduls regeneratius i fibrosi, conseqüència de la destrucció del parènquima hepàtic, porta a una desestructuració dels vasos sanguinis i dels lòbuls hepàtics.

Les principals causes de cirrosi són el consum excessiu d'alcohol (cirrosi alcohòlica) en el 90% dels casos i l'hepatitis crònica per virus B i C.

En l'evolució de la CH es crea un major dinamisme en la circulació per augment de la despesa cardíaca per intentar compensar la vasodilatació esplàncnica i el descens de la resistència vascular sistèmica conseqüència de la hipertensió portal. En última instància s'activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (R-A-A) que provoca una retenció de sodi i aigua per tal de provocar una expansió del volum plasmàtic. En estadis més avançats es pot acumular líquid lliure a l'interior de la cavitat peritoneal en forma d'ascites.

**Pla**

Aconseguir un balanç negatiu de sodi mitjançant repòs al llit, dieta hiposòdica i diürètics.

- El repòs al llit es recomanable ja que la bipedestació activa el sistema antinatriurètic (simpàtic i sistema R-A-A), amb reducció del filtrat glomerular, de l'excreció de sodi i de la resposta a diürètics.
- La dieta hiposòdica disminueix la necessitat de diürètics. Una aportació de 60-90 mEq/dia (1,5 a 2 g/dia) de sodi és suficient perquè el 20% dels pacients tingui un balanç hídric negatiu. No es recomana una restricció més alta ja que empitjora el compliment i deteriora l'estat nutricional del pacient.
- Amb els diürètics associats a mesures dietètiques s'aconsegueix el control del 90% dels pacients. El tractament s'ha d'instaurar de forma progressiva fins a obtenir una pèrdua d'uns 500 g de pes diaris (pot ser més gran si el pacient, a més, presenta edemes).

Els diürètics més utilitzats són:

- Espironolactona. Es considera d'elecció. Amb menys efecte natriurètic que furosemida però en cirròtics amb ascites és més eficaç causa de l'hiperaldosteronisme secundari que presenten. La dosi d'inici és de 100 mg/dia VO fins a una dosi màxima de 400 mg/dia.
- Furosemida. Presenta una acció diürètica més ràpida (30 minuts). La dosi d'inici és de 40 mg/dia fins a una dosi màxima de 160 mg/dia, es pot utilitzar en combinació amb espironolactona.

Un cop eliminada l'ascites el tractament diürètic s'ajusta per prevenir la reaparició. Els efectes adversos són la inducció d'EH, insuficiència renal per reducció excessiva de la volèmia i desequilibris electrolítics i rampes musculars en extremitats.

Les ascites que no responen a aquesta dosi màxima de diürètics es cataloguen com a ascites refractàries. En cas de presentar-se, s'ha d'eliminar mitjançant paracentesis evacuadores seguides d'expansió del volum plasmàtic amb albumina 8-10g/L d'ascites evacuada, i així evitar la disfunció circulatòria postparacentesi (recomanació d'una velocitat màxima d'infusió d'1 ml/min



ja que l'administració ràpida pot produir edema pulmonar i sobrecàrrega circulatòria).

### **PROBLEMA FARMACÈUTIC. Valorar l'estat del pacient, el grau d'EH i les opcions farmacoterapèutiques**

#### **Subjectiu**

Quadre de desorientació progressiva i estat d'obnubilació no acompanyat d'administració de sedants ni evidència d'HDA. Estat de letargia i confusió moderada-greu.

Presenta *flapping* reflexos i simètrics.

#### **Objectiu**

- Conèixer l'estat del pacient i l'estadi clínic. Avaluat els factors desencadenants de l'EH.
- Conèixer les opcions terapèutiques de l'EH
- Optimització del tractament farmacoterapèutic

#### **Proves complementàries**

Asterixi positiva i simètrica, i presència d'ones trifàsiques a l'EEG característiques.

#### **Anàlisi**

L'encefalopatia hepàtica es considera una síndrome neuropsiquiàtrica complexa caracteritzada per alteracions de la consciència i de la conducta, canvis de personalitat, *flapping* o asterixi, i alteracions característiques a l'ECG del pacient.

Patogènia de l'encefalopatia hepàtica:

- Disfunció hepatocel·lular avançada
- Curtcircuit intrahepàtic o extrahepàtic de la sang venosa portal que evita el pas pel fetge i fa que accedeix a la circulació sistèmica general. Dóna lloc a l'acumulació a l'SNC de substàncies tòxiques que en condicions normals serien eliminades pel fetge.

Es consideren doncs, diverses hipòtesis com a factors desencadenants:

- amoníac o agents neurotòxics aminats (per bacteris del còlon),
- aminoàcids aromàtics, que actuarien com a fals NT,
- GABA i altres molècules que actuarien sobre receptors de BZP,
- fàrmacs: diürètics, opioides.

#### **Pla**

El tractament s'hauria de basar en:

- Correcció del factor desencadenant amb suspensió dels fàrmacs diürètics per possible implicació en la simptomatologia de l'EH com a efecte advers.
- Utilització de disacàrids no absorbibles com la lactulosa o el lactitol com a primera línia d'acció. Aquests fàrmacs provocaran una acidificació del pH intestinal i donaran lloc a una retenció de l'amoniac a l'intestí en forma de sals amòniques que s'eliminaran posteriorment amb la femta. A més, fan disminuir la amoniogènesi bacteriana i intestinal. Presenten com a principal efecte advers l'aparició de diarrea. L'administració potser per via oral o rectal (acció més ràpida).
- Reducció de l'aportació proteica de la dieta (40g/dia) suficient per inhibir el catabolisme nitrogenat i ús d'aminoàcids de cadena ramificada com a suplementació en nutrició enteral que permet una correcció d'excés d'aminoàcids aromàtics.
- Ús d'antibacterians orals no absorbibles o amb biodisponibilitat <1%: rifaximina, que provoquen una eradicació dels bacteris del còlon que produeixen amoníac a partir de les proteïnes de la dieta. La dosi recomanada és de 800-1200mg en dues-tres preses diàries.

### **PROBLEMA FARMACÈUTIC. Conèixer les opcions terapèutiques de la insuficiència renal prerenal. Optimitzar el tractament farmacològic**

#### **Subjectiu**

No destaca cap signe ni símptoma clínic aparent relacionat amb el problema farmacoterapèutic.

#### **Objectiu**

- Conèixer les opcions terapèutiques de la insuficiència renal prerenal.
- Optimització del tractament farmacològic.

#### **Proves complementàries**

Empitjorament progressiu dels paràmetres analítics de la funció renal: creatinina sèrica, 1,5 mg/dl, sodi en orina 7 mmol/L.

Absència de xoc, infecció bacteriana, pèrdua de líquids i no concomitància de tractament amb fàrmacs nefrotòxics. Absència de proteïnúria (<500mg/dia) o hematúria.

**Anàlisi**

La síndrome hepatorenal (SHR) és una complicació freqüent en cirrosi avançada. Es caracteritza per fracàs renal motivat per alteracions de la circulació arterial: vasoconstricció renal amb disminució del filtrat glomerular i vasodilatació extrarenal que causa hipotensió arterial.

La probabilitat que es presenti és del 18% a l'any i del 40% als cinc anys d'aparició de l'ascites. Es considera que té un impacte negatiu en el pronòstic i l'evolució de la malaltia.

Es distingeixen dos tipus de clínica, una com a deteriorament ràpidament progressiu de la funció renal definida com un valor de creatinina sèrica que duplica el valor inicial en menys de dues setmanes amb oligoanúria, hiponatrèmia dilucional i hipercalièmia o com a deteriorament lent o moderat de la funció renal, generalment estable.

A més, una de les complicacions del tractament amb diürètics en el control de l'ascites en cirrosi hepàtica és la IR prerenal (20%) moderada i reversible.

**Pla**

1. Monitoratge terapèutic de la resposta als diürètics
  - Control de pes per evitar la IR prerenal i evitar un descens  $>0,5\text{kg}/\text{dia}$  en pacients sense edemes perifèrics i  $>1\text{kg}/\text{dia}$  en pacients amb edemes perifèrics.
  - Control analític per monitoritzar les concentracions de creatinina sèrica i els nivells de sodi i potassi i el valor de sodi en orina en els pacients que no perden pes. Si el sodi és baix ( $<78\text{mmol}/\text{dia}$ ) es recomana incrementar la dosi de diürètics per manca de resposta.
2. Recomanacions de tractament si escau per evolució desfavorable:
  - Administració d'un dels següents fàrmacs o la combinació d'aquests:
    - Noradrenalina (0.5-3.0 mg/h via EV)
    - Midodrina (7.5 mg VO tres vegades al dia, augmentant a 12.5 mg si és necessari) + Octreotida (100 µg via SC tres vegades al dia, incrementant a 200 µg si és necessari)
    - Terlipressina (0.5-2.0 mg via EV cada 4-12 hores).
  - Administració concomitant d'albumina (1g/kg via EV dia 1, seguida de 20-40 g diaris).
  - Durada de la teràpia: 5-15 dies.

- Objectiu primari: reducció del valor de creatinina sèrica  $<1.5\text{ mg}/\text{dl}$

**PROBLEMA FARMACÈUTIC. Control de la simptomatologia (quadre de desorientació, malestar, delirium tremens...).**

**Subjectiu**

Malestar general, síndrome de confusió, inquietud

**Objectiu**

- Control de la simptomatologia derivada de la síndrome de privació.
- Optimitzar la teràpia farmacològica

**Proves complementàries**

No se'n fan ja que el diagnòstic està basat en la clínica.

**Anàlisi**

Una vegada que l'encèfal ha estat exposat repetides vegades a grans dosis d'alcohol, qualsevol disminució sobtada del consum pot ocasionar símptomes d'abstinència, molts dels quals són exactament el contrari dels originats per la intoxicació etílica. Els símptomes inclouen tremolor de les mans (sacsejades), agitació i ansietat, hiperactivitat del sistema nerviós autònom amb augment del pols, la freqüència respiratòria i la temperatura corporal, insomni, possiblement acompanyat de malsons, i molèsties digestives. Els símptomes comencen les primeres 5/10 hores després de reduir la ingestió d'etanol i aconsegueixen la màxima intensitat al segon o tercer dia amb millora a partir dels dies quart a cinquè. Ansietat, insomni i nivells moderats de disfunció autònoma poden persistir durant sis mesos o més com a síndromes de supressió (abstinència) prolongats que contribueixen a reforçar la tendència a tornar a beure.

En algun punt de la seva vida, d'un 2 a un 5% dels alcohòlics presenten convulsions per abstinència, sovint en el terme de 48 hores d'haver deixat de beure. Aquests fenòmens rars comunament comprenen una sola convulsió generalitzada i les anormalitats electroencefalogràfiques es normalitzen en qüestió de dies. El terme *delirium tremens* es refereix al deliri (confusió psíquica, agitació i nivells fluctuants de consciència) que va acompanyat de tremolor i hiperactivitat del sistema autònom (p. ex., notable intensificació del pols, la tensió arterial i les respiracions). Per sort, tal complicació greu i potencialment letal de l'abstinència d'alcohol s'observa en menys d'un 5% de

subjectes que en depenen, i com a resultat és menor de l'1% la possibilitat de delirium tremens durant qualsevol etapa d'abstinència individual. El més probable és que les crisis d'aquest fenomen passin a persones que també tenen altres trastorns mèdics greus, i comunament es poden evitar en identificar-los i tractar-los.

### Pla

- Administrar 100 mg de tiamina intramuscular durant tres dies i posteriorment per via oral per evitar l'encefalopatia de Wernike.
- És aconsellable administrar un preparat polivitamínic (vit B1, B6, B12 i fòlic) per evitar el possible dèficit secundari a l'alcoholisme crònic.
- Administració de clometiazole càpsules de 192 mg (derivat de la vitamina B1) que té efectes anticonvulsives. La semivida és curta (4 hores) i no presenta metabòlits actius i evita efectes acumulatius. En cas de símptomes d'abstinència no complicada s'administren 6-7 càpsules/dia durant una setmana. En quadres més greus poden utilitzar-se fins a 12 càpsules/dia distribuïdes en quatre preses amb reducció progressiva en 7-10 dies.

### PROBLEMA FARMACÈUTIC. Assegurar la vigilància correcta de l'estat nutricional del pacient

#### Subjectiu

Debilitat i desorientació a causa de l'encefalopatia crònica secundària a hepatopatia alcohòlica

#### Objectiu

Valoració de l'estat nutricional

- Valoració clínica.
- Valoració completa de la dieta: conèixer la freqüència i l'abundància dels àpats, la ingesta total en 24 hores, l'anàlisi dels components dels menjars i les alteracions en el ritme i la quantitat.
- Valoració de la composició corporal
  - Valorar pes i alçada
  - Aspecte físic del malalt
  - Valorar la reserva de greix
  - Valoració proteica
- Mesures antropomètriques: plecs cutanis i circumferència del braç

- Paràmetres bioquímics

#### Proves complementàries

Analítica amb:

- Hemoglobina, recompte de leucòcits i fórmula
- Ionograma i glucosa
- Funció renal i hepàtica
- Colesterol i triglicèrids
- Albúmina i prealbúmina
- Nitrogen ureic en orina
- Magnesi, fosfats i/o vitamines

#### Anàlisis

**Patologia hepàtica.** El fetge té un efecte crític en el metabolisme de múltiples nutrients, per tant l'hepatopatia pot modificar el comportament metabòlic d'aquests. Però l'hepatopatia pot ser heterogènia i variar aquest comportament, motiu pel qual s'han d'estudiar diferents situacions entre les quals destaquen:

1. L'hepatopatia crònica
  - El pacient sense encefalopatia
  - El pacient amb encefalopatia
2. L'hepatitis alcohòlica
3. L'hepatitis fulminant

En el nostre cas, el pacient present hepatopatia crònica amb encefalopatia i a més hepatitis alcohòlica, per tant:

#### Hepatopatia crònica

Normalment, l'hepatòpata crònic està afectat d'una desnutrició calorico-proteica segons la revisió de Cabré i Gasull. Desnutrició secundària a múltiples causes:

- a) ingesta limitada
- b) malabsorció i/o mala digestió
- c) pèrdues proteiques intestinals
- d) alteració de la síntesi proteica hepàtica
- i) alteracions del metabolisme intermediari (pràcticament idèntiques als de la fase postagressiva)
- f) augment de la despesa energètica en algunes situacions.

Al costat d'això semblen existir altres dèficits més específics i a vegades simptomàtics:

- vitamines liposolubles, (A, D, I i K),
- vitamines hidrosolubles (C, B1, B2, B6, àc. fòlic i niacina) més freqüent en els etílics,

- oligoelements (Zn, Se),
- àcids grassos essencials i en fases avançades els seus derivats els àc. grassos poliinsaturats de cadena llarga (PUFA).

De tot això se'n dedueix que el suport nutricional de l'hepatòpata és imprescindible. L'aportació de macronutrients pot dependre de la fase clínica, mentre que el de micronutrients és imprescindible en qualsevol situació. Per tot això plantejem les següents recomanacions:

- Prescriure sempre un suport nutricional.
- Modificar els macronutrients segons la situació clínica.
- Mantenir les aportacions en micronutrients en totes les situacions.
- Aportació elevada en vitamines tant liposolubles com hidrosolubles.

Increment de Zn i Se.

- Increment de l'aportació d'àc. grassos poliinsaturats, essencials o no, correctament balancejats ( $\omega$ -6: $\omega$ -3, 1:1), 6% de l'aportació energètica diària.

### Hepatopatia amb encefalopatia

La patogènesis de l'encefalopatia hepàtica segueix sent controvertida.

S'ha discutit la relació que té amb la formació de falsos neurotransmissors que depèn d'una alteració de la barrera hematoencefàlica als humans, amb un major pas d'aminoàcids aromàtics (AAA) a través seu. Aquests AAA, (Fen, Tir, Trp), així com la Met estan incrementats al plasma, al costat d'una disminució dels AAR (Leu, Iso i Val). Estudis més recents pretenen relacionar l'increment de l'amoni amb el metabolisme de la glutamina i un més gran contingut d'aigua intracerebral.

L'aportació d'AAR en aquests pacients es basa en el perfil típic del seu aminograma plasmàtic, que es normalitza després d'aquesta aportació. Malgrat això, les metanàlisis fetes sobre el benefici són contradictòries. En l'encefalopatia crònica l'aportació d'AAR, com a suplement, és tan efectiu com el de proteïna per aconseguir un balanç nitrogenat positiu. La utilització sembla evitar generalment les encefalopaties recurrents que provoca l'aportació proteica. Aquestes consideracions comporten les següents recomanacions:

- Encefalopatia hepàtica aguda. Actualment no sembla demostrada la utilitat d'una aportació elevada d'AAR al tractament.
- Encefalopatia hepàtica crònica. Sembla que l'aportació d'un suplement d'AAR és beneficiosa.

### Hepatitis alcohòlica

El malalt amb hepatitis alcohòlica normalment està desnodrit com passa en tota hepatopatia crònica. S'ha demostrat que una aportació nutritiva adequada millora els paràmetres bioquímics, metabòlics i nutricionals encara que en no tots els estudis pot objectivar-se una reducció de la mortalitat.

Per això les recomanacions es limiten a establir un suport nutricional amb aportació energètica segons necessitats i una aportació proteica (N) que mantingui una relació calòrica  $\approx$ 150kcal:1gN.

### Pla

Suplement de nutrició enteral ric amb aminoàcids ramificats (AAR) ja que el pacient pateix una encefalopatia hepàtica crònica.

\*Aquest cas clínic ha estat exposat com a sessió clínica a la Societat Catalana de Farmàcia Clínica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6): 2087-107.
2. Management of cirrhosis and ascites. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. *N Engl J Med*. 2004 Apr 15;350(16):1646-54.
3. Alcoholic hepatitis. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2758-69.
4. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Garcia-Tsao G, Bosch J. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):823-32.
5. Applied therapeutics the clinical use of drugs. Ninth edition. Mary Anne Kode-Kimble. Lloyd Yee Young. Brian K. Alldredge. Robin L. Corelli, B. Joseph Guglielmo, Wayne A Kradjan, Bradley R Williams.
6. Harrison's principles of internal Medicine. 16th edition. Kasper Hauser, Braunwald Longo, Fauci Jameson.
7. AASLD PRACTICE GUIDELINES. Alcoholic Liver Disease *Hepatology*, Vol 51 No.1, 2010. Robert S Oshea, Srinivasan Dasarathy, Arthur J. McCullough and the practice Guideline Comité of American Association for the study of liver diseases and the practice parameters Comité of the American Collage of Gastroenterology.
8. Protocolos para la prescripción de nutrición parenteral y enteral. Document consens de la SENPE. Documento 2-A-EP-1998.

## CASOS CLÍNICS

# Gestió d'un cas de pacient amb estatus epilèptic

M. Pineda, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat

M. Gasol, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat

### DESCRIPCIÓ

Pacient home, de 21 anys, que acut a urgències perquè presenta pèrdua de consciència seguida de crisi tonicoclònica generalitzada sense relaxació d'esfínters i amb bona recuperació posterior. Com a antecedents rellevants cal destacar: convulsions febrils durant la infància i intolerància a l'aspirina.

A l'hospital d'origen se li fa una analítica general en la qual no s'observen alteracions i una anàlisi de tòxics en orina positius per a cànnabis. En l'estada a urgències el pacient presenta agitació psicomotriu que és tractada amb midazolam, diazepam i haloperidol. En persistir l'estat d'agitació malgrat l'administració de benzodiazepines es decideix traslladar-lo al centre de referència de la regió sanitària per fer un TAC cranial.

El pacient arriba a urgències hemodinàmicament estable, febricular (fins a 38°C), agitat i amb nivell de consciència fluctuant. A l'exploració neurològica no presenta focalitats.

Se li fa una analítica general nova en la qual destaca leucocitosi de  $14 \times 10^9/L$  amb neutrofilia. Per descartar encefalitis es decideix fer una punció lumbar. L'estudi citoquímic de l'LCR és normal (aspecte, glucosa, proteïnes i cèl·lules), també es demana tinció de Gram de l'LCR i la detecció per PCR del VHS. Es fa un EEG que resulta anormal per lentificació difosa en el registre, però sense observar fenòmens epilèptiformes clars i un TAC cranial simple i amb contrast que és normal. Es decideix fer TAC de perfusió en el qual s'observa una zona d'hiperperfusió cortical frontal esquerra.

### DIAGNÒSTICS

1. Crisi tonicoclòniques generalitzades amb recuperació tòrpida posterior.

Farmacoteràpia	Comentaris
<b>Urgències a l'hospital d'origen</b>	
<b>21/02/12 0:00h</b> Administració de midazolam, diazepam, haloperidol	Episodi de crisi tonicoclònica generalitzada
<b>Hospital de referència de la regió sanitària</b>	
<b>Urgències</b>	
<b>21/02/12 01:00h</b> Administració de clonazepam 1mg intravenós (iv) - Inici fenitoïna (PHT) iv PROU ampicil·lina i cefotaxima (Pes: 70 kg) Dosi de manteniment: 125 mg/8 h. - Inici cobertura antibiòtica amb aciclovir, ampicil·lina i cefotaxima.	- No milloria després de l'administració de clonazepam (fàrmac de primera línia). ingressa al servei de medicina intensiva, se li fa intubació orotraqueal i s'inicia ventilació mecànica. - Inici monitoratge de PHT. - Tractament antibiòtic empíric fins a descartar encefalitis.
<b>Servei de medicina intensiva</b>	
<b>21/02/12 03:00h</b> - Canvi de cobertura antibiòtica: PROU ampicil·lina i cefotaxima INICI amoxicil·lina/clavulànic	- La tinció de Gram de l'LCR és negativa - Probable broncoaspiració durant la intubació orotraqueal
<b>21/02/12 10:00 h</b> - Inici valproic (VPA) iv Impregnació: 40 mg/Kg (2.800 mg). Dosi de manteniment: 2 mg/Kg/h en perfusió contínua.	- No milloria amb PHT. - Inici monitoratge de VPA - L'EEG en monitoratge continu mostra traçat d'EE
<b>21/02/12 11:00 h</b> - Inici lacosamida iv Impregnació: 200 mg Dosi de manteniment: 200 mg/12h	- Tot i el tractament amb fàrmacs de primera línia (clonazepam, PHT i VPA), no s'observa millora elèctrica en l'EEG.
<b>21/02/12 23:00h</b> - Inici titulació de fàrmacs per induir el coma farmacològic: midazolam i propofol	- Pacient que ha estat 24 h en EE i que no mostra millora elèctrica.
<b>22/02/12</b> - Inici tiopental - Augment perfusió noradrenalina	- No s'aconsegueix el patró brot-supressió amb midazolam i propofol. - Hipotensió relacionada amb tiopental
<b>24/02/12</b> - Reducció pauta de tots els anestèsics. - Se suspèn aciclovir.	- Fi del coma farmacològic després de 48 h en patró brot-supressió. - PCR en LCR de VHS negatiu
<b>Unitat d'hospitalització – Servei de neurologia</b>	
<b>06/03/12</b> - Pas dels fàrmacs a la via oral: PHT 100-100-200 mg, VPA: 1000 mg/8 h, lacosamida 200 mg/12 h	
<b>08/03/12</b> - Inici retirada de VPA - Augment dosi de PHT a 200-100-200mg oral	- Nivells de PHT infraterapèutics (PHT total 6,6mg/L i PHT ajustada segons albúmina 7,5 mg/L)
<b>Alta a domicili</b>	
<b>05/04/12</b> - Disminució dosi de PHT a 100-100-200 mg oral	- Efectes adversos i nivells de PHT en el límit superior de la normalitat (PHT total 19 mg/L, no disponible l'albúmina)



2. Estatus epilèptic (EE) no convulsiu.

## PLA FARMACOTERAPÈUTIC

### DISCUSSIÓ

#### Concepte i diagnòstic de l'estatus epilèptic (EE)

Tot i no existir un consens global, s'estableix diagnòstic d'EE quan es presenta una crisi epilèptica única amb una durada superior a 30 minuts<sup>1</sup> o bé dues o més crisis epilèptiques sense període de recuperació entre una i l'altra i que duren més de 30 minuts. Aquest límit de temps s'estableix perquè s'ha demostrat clínicament que un cop sobrepassat aquest llindar es produeix dany neurològic. Per altra banda s'accepta que les crisis epilèptiques amb durada superior a cinc minuts no tenen tendència a autolimitar-se.

L'EE es pot dividir en convulsiu i no convulsiu. L'EE convulsiu pot ser tonicoclònic, tònic, clònic i mioclònic. Es considera EE no convulsiu les absències, l'estatus parcial complex, l'estatus parcial simple i l'estatus epilèptic subtil. La incidència d'EE és d'entre 10 - 40 casos per 100.000 habitants i any, els grups de població més afectats són els d'edat inferior a un any i els més grans de 80<sup>2</sup>.

Per establir el diagnòstic d'EE se segueixen els procediments següents:

- **Exploració neurològica.** Determina el nivell de consciència, la presència de moviments automàtics o mioclònies i les asimetries que puguin indicar una lesió estructural focal.
- **EEG.** Permet el registre continuat de l'activitat epileptiforme. Aquesta prova, però, presenta diverses limitacions; en cas de patir estatus parcial, pot no registrar activitat epilèptica, pot registrar un patró ictal de difícil interpretació o en cas que l'EEG sigui curt i es faci entre períodes ictals pot no registrar crisis epilèptiques discontinuades. En els casos en què l'EEG és confús es pot fer un SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) que permet visualitzar les àrees d'hiperperfusió cerebral durant l'EE.

#### Gestió inicial de l'EE

La gestió terapèutica inicial de l'EE es basa en una avaluació del pacient per aplicar mesures no farmacològiques en cas necessari. Aquestes mesures són

l'oxigenació (permeabilització de la via aèria), el control de les glucèmies (administrar sèrum glucosat si hi ha hipoglucèmia), l'administració de tiamina si se sospita alcoholisme o desnutrició, el control de temperatura, pressió arterial i freqüència cardíaca, el control analític dels nivells de fàrmacs antiepilèptics (FAE), els tòxics en sang i l'ionograma.

La gestió farmacològica inicial de l'EE es fa amb l'administració d'una benzodiazepina iv<sup>3</sup>. Les guies internacionals recomanen l'administració de lorazepam. A Espanya aquest fàrmac no està disponible de manera que com a alternativa es poden utilitzar diazepam o clonazepam. En cas que l'EE continuï malgrat l'administració de benzodiazepines i per prevenir la recurrència de les crisis, s'administra com a fàrmac de segona línia la PHT iv<sup>4</sup>.

La PHT iv és l'únic fàrmac antiepilèptic que té com a indicació aprovada l'EE segons la fitxa. La dosi de càrrega inicial és de 20 mg/Kg, seguida de 5 mg/Kg repartits en tres dosis. En el cas del nostre pacient i segons el protocol de l'hospital es va administrar una dosi d'1 mg de clonazepam iv i després es va iniciar la impregnació amb PHT. És aconsellable fer el monitoratge dels nivells plasmàtics de PHT ja que aquest fàrmac té un marge terapèutic estret (10-20 mg/L) i presenta una cinètica no lineal amb metabolisme saturable, és inductor enzimàtic i té una unió elevada a les proteïnes plasmàtiques (95%). Les reaccions adverses es poden presentar en forma de nistagme amb diplopia o sense (pot aparèixer en nivells d'entre 15-20 mg/L), o bé vertigen, cefalea, confusió i atàxia (apareixen a nivells >20 mg/L). En casos d'intoxicació farmacològica es pot presentar somnolència, alteracions mentals, coma, convulsions i depressió respiratòria.

En el cas del nostre pacient davant de la falta de resposta a PHT, es va afegir al tractament el valproic (VPA) com a FAE de tercera línia. La dosi de càrrega inicial és de 25-45 mg/Kg, seguida de 1-2 mg/kg/h. El VPA té una unió elevada a proteïnes plasmàtiques (> 90%), és saturable i dosiddependent, és inhibidor enzimàtic i se n'aconsella monitorar també els nivells plasmàtics (l'interval terapèutic és 50-150 mg/L). Les principals reaccions adverses del VPA són la toxicitat hepàtica (augment AST, ALT) i la plaquetopènia, altres reaccions



adverses que poden aperèixer són la pancreatitis (amilasèmia) i l'encefalopatia (hiperamonièmia).

### Monitoratge dels nivells de fenitoïna i valproic

En el tractament de l'EE és important assegurar uns nivells adequats de FAE. El monitoratge ens ajuda a garantir l'eficàcia anticonvulsiva i l'absència d'esdeveniments adversos. Ambdós fàrmacs tenen una elevada unió a proteïnes plasmàtiques (>90%). Els intervals terapèutics citats anteriorment corresponen als valors totals tant de PHT com de VPA i són vàlids quan la fracció lliure es manté constant; en presència d'hipoalbuminèmia s'altera la fracció lliure i, per tant, les concentracions totals no reflecteixen la fracció farmacològicament activa; un ajust de dosi basat únicament en la concentració total en pacients hipoalbuminèmics pot conduir a toxicitat<sup>1</sup>. S'han desenvolupat fórmules teòriques per corregir les concentracions totals de PHT i de VPA en funció de l'albumina; aquests nivells corregits en faciliten la interpretació amb relació a l'interval terapèutic acceptat. En el cas de la PHT en el nostre hospital s'utilitza la fórmula d'ajust de Sheiner i Tozer<sup>6</sup> i en el cas del VPA la fórmula d'Hermida J et al<sup>7</sup>.

La taula 1 mostra els nivells de PHT i VPA totals i ajustats en funció de l'albumina. Per fer una bona interpretació dels nivells dels FAE són importants les recomanacions posològiques en funció dels nivells ajustats dels fàrmacs tenint en compte altres aspectes com: la indicació del tractament (tractament habitual o inici a l'hospital com a tractament o profilaxi), la presència o no de crisis epilèptiques (clíniques o elèctriques), la medicació concomitant (altres FAE, i d'especial importància en l'àmbit hospitalari la interacció entre VPA i carbapenèmics) i l'aparició de reaccions adverses.

### Estatus epilèptic refractari

No hi ha una definició consensuada d'EE refractari, s'ha suggerit com a criteri de refractarietat la fallada de dues o tres FAE (de primera línia) en combinació, i amb una durada d'una o dues hores independentment del temps transcorregut des de l'inici<sup>8</sup>. Requereix la inducció del coma farmacològic per aconseguir el control de l'EE i evitar complicacions sistèmiques agudes, dany neuronal a llarg termini i la reaparició de les crisis<sup>5</sup>. Les compli-

Taula 1. Nivells de fenitoïna i valproic totals i ajustats segons l'albumina sèrica.

Data	Albumina (g/L)	VPA (mg/L)	VPA ajustat (mg/L)	PHE (mg/L)	PHE ajustada (mg/L)
22-feb	38	95,0	124	7,5	8,8
24-feb	32	105,0	210	8,9	11,2
25-feb	32	105,0	210	13,7	17,2
26-feb	33	93,0	173	13,7	17,2
27-feb	33	90,8	169	16,6	21,4
28-feb	30	88,1	200	13,9	19,5
29-feb	31	78,4	168	13,4	18,3
01-mar	27	54,9	157	11,6	17,8
02-mar	31	63,1	136	8,4	11,4
05-mar	39	61,1	74	8,1	9
08-mar	38	67,0	87,6	6,6	7,5

cacions sistèmiques agudes es donen en l'EE convulsiu generalitzat a causa de l'extrema activitat muscular que promou acidosi làctica, rabdomiòlisi i mioglobinúria, acidosi respiratòria per fracàs ventilatori, arítmies cardíques, edema pulmonar i hipertèrmia<sup>4</sup>. Per tant, en el cas de l'EE convulsiu generalitzat s'ha d'iniciar de manera ràpida i agressiva el tractament amb fàrmacs anestèsics si la teràpia inicial no ha aconseguit controlar l'EE. En el cas dels EE no convulsius, el benefici-risc del coma farmacològic no està clar ja que aquest no s'acompanya de les complicacions agudes que amenacen la vida<sup>5</sup>. En aquests casos es poden provar altres FAE amb eficàcia antiepilèptica elevada com el levetiracetam o la lacosamida que presenten un bon perfil de seguretat, tenen poques interaccions farmacològiques i bona biodisponibilitat per via oral, però no estan indicats en el tractament de l'EE i l'evidència és escassa i basada en estudis no controlats o sèries de casos<sup>9</sup>.

El nostre pacient presentava un EE no convulsiu que no va millorar malgrat el tractament amb clonazepam, PHT i VPA, per això es va iniciar lacosamida. A les 24h de l'inici de les crisis i malgrat el tractament, es van observar canvis de ritme en l'EEG motiu pel qual es va decidir iniciar el coma farmacològic amb midazolam i propofol; posteriorment es va afegir tiopental per assolir el nivell d'anestèsia adequat. Durant el coma farmacològic es recomana mantenir el patró de brot-supressió durant 24 h com a mínim. Durant aquest període s'han de mantenir elevats els nivells de FAE i és necessari el monitoratge amb EEG continu per avaluar tant la resposta terapèutica (desaparició de l'activitat epileptiforme) com el nivell d'anestèsia (aparició de brot-supressió). Els fàrmacs recomanats són els barbitúrics d'acció ràpida com el tiopental, el midazolam i el propofol, però no hi ha prou evidència per recomanar-ne un o l'altre<sup>8</sup>. Tots tres són anestèsics amb acció gabaèrgica i aconseguen controlar les crisis però els efectes adversos sovint en limiten les dosis i la durada necessària per assolir el patró brot-supressió<sup>10</sup>.

El principal inconvenient és la hipotensió i la depressió cardiorespiratòria que és més important en el cas dels barbitúrics i que requereix maneig de fluids i l'ús d'agents vasopressors.

En el cas del nostre pacient va ser necessari augmentar la perfusió de noradrenalina després d'introduir el tiopental. Després de gairebé 48 h amb patró brot-supressió lentament es van retirar els anestèsics i el TAC cranial de perfusió de control va mostrar la normalització de la

perfusió. L'EEG no va mostrar focus irritatius. El 02/03/12 es va extubar el pacient i va ser donat d'alta a la planta de neurologia el dia 06/03/12 en què es va passar la medicació a la via oral i va començar una retirada progressiva del VPA. Els nivells de PHT estaven en el límit baix de la normalitat i es van administrar dos bolus de 500 mg de PHT iv en dos dies consecutius per tal d'augmentar-los alhora que s'incrementava la dosi per via oral. El pacient va ser donat d'alta a domicili el dia 12/03/12 amb tractament amb lacosamida, PHT (nivells 10 mg/L, no tenim els d'albúmina) i pauta descendent de VPA. El pacient va ser citat a consultes externes amb l'equip d'epilèpsia per a seguiment clínic i de control dels nivells de PHT.

### Interacció entre fenitoïna i valproat

El dia 05/04/12 el pacient torna a consultes externes de neurologia. L'EEG de control no mostra focus irritatius i el pacient presenta lleu nistagme a la mirada extrema, somnolència i tremolor probablement secundaris a la medicació; l'anàlisi de control mostra uns nivells de PHT de 19 mg/L, motiu pel qual se'n disminueix la dosi. L'augment dels nivells de PHT és degut probablement a la retirada del VPA concomitant. El VPA competeix amb la PHT per la unió amb l'albúmina i n'augmenta la fracció lliure que és metabolitzada més ràpidament, la concentració total de PHT pot arribar a disminuir entre un 20 i un 50%<sup>5</sup>; en retirar el VPA aquesta competència ja no existeix i el que s'observa és un augment dels nivells de PHT totals.

\*Aquest cas clínic ha estat exposat com a sessió clínica a la Societat Catalana de Farmàcia Clínica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
2. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46:1029-1035.
3. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:792-798.
4. Hunter G, Young GB. Status epilepticus: A review, with emphasis on refractory cases. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39:157-169.
5. Winkelmann SL, Spriet I, Willem L. Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2008; 28(11): 1391-1400.
6. Winter ME. *Basic Pharmacokinetics*. Lippincott Williams & Wilkins. 4th ed. 2004.
7. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 489-493.
8. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 348-355.
9. Holtkamp M. Treatment strategies for refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 2011. 17: 94-100.
10. Schmutzhard E, Pfaußler B. Complications of the management of status epilepticus in the intensive care unit. *Epilepsia* 2011. 52 (Suppl. 8):39-41.

## SALUT PÚBLICA

# La instal·lació de tractament d'aigua marina (ITAM) del Prat de Llobregat

F. Parrilla, farmacèutic. Agència de Salut Pública de Catalunya

J.C. Badia, farmacèutic. Agència de Salut Pública de Catalunya

Tal com correspon a una zona densament poblada i de clima mediterrani, els recursos hídrics de l'àrea metropolitana de Barcelona són limitats. Per garantir en tot moment el subministrament d'aigua potable, el Govern de la Generalitat de Catalunya va considerar una prioritat construir una gran infraestructura, la Instal·lació de Tractament d'Aigua Marina (ITAM) del Baix Llobregat. Malauradament, abans de posar-la en marxa, la manca de pluges l'estiu del 2006 va produir un episodi de sequera que va obligar el Govern a prendre mesures excepcionals<sup>1</sup>. Aquesta situació excepcional es va allargar fins al 31 de desembre del 2008<sup>2</sup>.

### La distribució de l'aigua de consum humà

La xarxa de distribució Ter Llobregat<sup>3</sup> (veure figura 1) la formen les infraestructures següents:

### 1. Estacions de tractament d'aigua potables (ETAP)

Són dues:

- ETAP Abrera, situada a Abrera, que capta l'aigua del riu Llobregat.
- ETAP Ter, situada entre els municipis de la Roca del Vallès, Cardedeu i Llinars del Vallès que capta l'aigua del riu Ter.

Un cop captada, l'aigua és tractada i clorada i s'emmagatzema abans de ser distribuïda.

### 2. Instal·lacions de tractament d'aigua marina (ITAM)

Són dues:

- ITAM de la conca del Llobregat
- ITAM de la Tordera.

L'aigua marina és captada, dessalada i clorada abans de ser distribuïda.

Figura 1. Xarxa de subministrament de les Aigües Ter-Llobregat<sup>3</sup>



### 3. Estacions distribuïdores

Són dues:

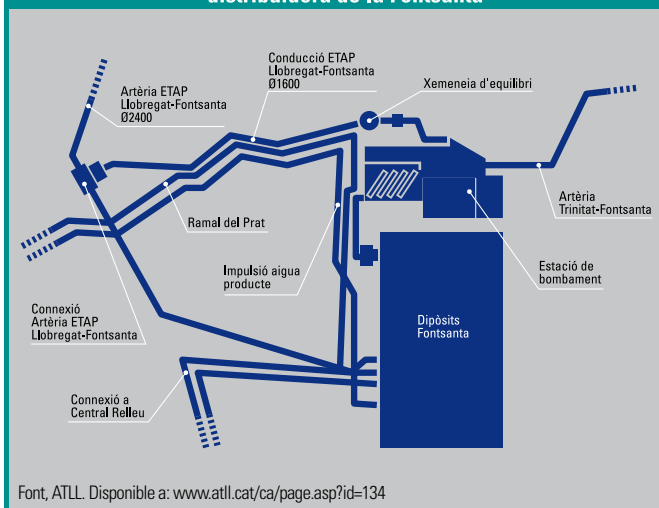
- La de la Trinitat (EDT) que distribueix l'aigua procedent de l'ETAP del Ter i en un futur de la ITAM de la Tordera
- La de la Font Santa (EDF) que distribueix aigua procedent de l'ETAP del Llobregat i de l'ITAM Llobregat (veure fig. 2).

### 4. Interconnexió dels sistemes Ter Llobregat

La interconnexió es du a terme mitjançant dos elements<sup>4</sup>:

- Una canonada d'1,8 metres de diàmetre i 12.000 metres de longitud situada sota la serra de Collserola, entre la Font Santa i la Trinitat, que permet la circulació de l'aigua en tots dos sentits entre els sistemes Ter i Llobregat.
- L'estació de bombeig de la Font Santa<sup>5</sup>, situada a l'interior de l'EDF, al costat dels dipòsits de 116.000 m<sup>3</sup>, permet impulsar l'aigua cap a l'ETAP Abrera i en un futur també cap a l'estació distribuïdora de la Trinitat.

**Figura 2. Esquema de funcionament de la estació distribuïdora de la Font Santa<sup>5</sup>**



### 5. Xarxa de subministrament

Consta de 167 dipòsits, 63 estacions de bombeig i 1.017 quilòmetres de canonades.

### La dessaladora del Prat de Llobregat

La ITAM del Baix Llobregat va entrar en funcionament l'estiu del 2009 i incorpora a la xarxa d'aigües Ter-Llobregat un cabal mitjà d'aigua de 60 Hm<sup>3</sup>/any, amb una capacitat de 180.000 m<sup>3</sup>/dia. La ITAM té com a objectius garantir de manera permanent el subministrament d'aigua potable a una

població de 4,5 milions d'habitants i evitar el problemes de duresa i salinitat que es produeixen en èpoques de major consum i de més escassetat.

La ITAM del Baix Llobregat és una gran infraestructura, la més gran d'Europa en la producció d'aigua potable<sup>6</sup>, que capta aigua del mar i un cop dessalinitzada, la bomba fins al dipòsit de la Font Santa, a Sant Joan Despí, i des d'aquest dipòsit la distribueix a la xarxa de subministrament d'aigua per al consum<sup>3</sup> (veure figura 3). La ITAM pot produir un cabal màxim de 200.000 m<sup>3</sup>/dia i té un cabal màxim de captació d'aigua de mar de 6m<sup>3</sup>/s.

La ITAM és una instal·lació complexa en la qual trobem una sèrie d'equipaments<sup>3</sup> (veure figura 4) que intervenen en el procés de producció d'aigua potable que comprèn les etapes següents<sup>6</sup>:

#### 1. Captació de l'aigua marina

L'immissari submarí està format per dues torres situades a 30 metres de profunditat i dues conduccions de 1.800 mil·límetres de diàmetre i 2.200 metres de longitud que capten l'aigua marina i la transporten fins a l'estació de bombament de la platja i per una conducció de 2.000 mil·límetres de diàmetre i 3.100 metres de longitud s'impulsa fins a la dessalinitzadora.

#### 2. Pretractament

Es fa abans de l'osmosi, per protegir les membranes i consta dels següents processos:

- *Clarificació per flotació*: s'afegeix clorur fèrric (coagulant) que permet aglutinar la matèria en suspensió de l'aigua. Després s'hi afegeix aire a pressió perquè la matèria en suspensió arribi a la superfície del tanc (flotació) i s'elimini per un canal lateral (clarificació). L'aigua clarificada es recupera per la part inferior del tanc.
- *Filtració oberta*: l'aigua clarificada passa per un filtre per gravetat i es recull per la part inferior. El filtre té dues capes, un llit de sorra i un d'antracita que reté les partícules de l'aigua.

**Figura 3. Destinació de l'aigua produïda a l'ITAM Llobregat<sup>9</sup>**



- **Bombament intermedi:** l'aigua és conduïda als tancs de filtració.
- **Filtració tancada:** és una filtració a pressió dins d'uns tancs de 4 metres de circumferència i 18 metres de longitud. L'aigua també es fa passar per una capa de sorra i una capa d'antracita i es recull per la part inferior.
- **Filtració per cartutxos:** és una microfiltració. És un element de seguretat per protegir les membranes d'osmosi inversa.

### 3. Bombament a alta pressió

És un pas previ a l'osmosi inversa que es fa per retenir les sals, els virus i els bacteris, ja que només deixa passar les molècules d'aigua. S'hi pot afegir hidròxid de sodi per regular el Ph de l'aigua.

### 4. Osmosi inversa

L'aigua passa per unes membranes enrotllades en espiral en el sentit contrari a l'osmosi: de més concentrat a menys concentrat, raó per la qual cal aplicar pressió. Per cada 100 litres d'aigua que passen per aquestes membranes obtenim 45 litres d'aigua potable i 55 litres d'aigua salada (salmorra de rebuig).

Si algun paràmetre fisicoquímic és elevat es pot fer un segon pas d'osmosi inversa per eliminar-lo.

### 5. Posttractament

És la remineralització de l'aigua potable ja que l'aigua produïda és massa dura. Consisteix en fer passar l'aigua per uns llits de calcita (carbonat càlcic) i afegir diòxid de carboni (CO<sub>2</sub>) com a regulador de l'índex de Langelier. El CO<sub>2</sub> reacciona amb el CaCO<sub>3</sub> o es formen HCO<sub>3</sub> (bicarbonats) que evita la excessiva duresa de l'aigua remineralitzada.

### 6. Emmagatzematge i distribució

L'aigua produïda s'emmagatzema en un dipòsit, es clorea i s'impulsa al dipòsit de la Font Santa (Sant Joan Despí)

mitjançant una canonada paral·lela al riu Llobregat de 1.400 mil·límetres de diàmetre i 12.000 metres de longitud.

### 7. Intercanviadors de pressió

Permeten l'estalvi del 50% de l'energia consumida durant el procés d'osmosi inversa. Els intercanviadors aprofiten la pressió de la salmorra de rebuig i la passen a la nova aigua marina que arriba del pretractament.

### 8. Evacuació de la salmorra de rebuig

La salmorra produïda s'envia a la torre d'equilibri de l'emissari submarí de l'Estació Depuradora d'Aigües Residuals (EDAR) del Llobregat, situada al costat de la ITAM Llobregat. L'emissari submarí aboca el contingut a 3.000 metres de distància de la costa i a 60 metres de profunditat.

Figura 4. Esquema de la ITAM Llobregat<sup>8</sup>



El procés de producció d'aigua per al consum humà està regulada per un control estricte i en totes les etapes d'aquest procés es fan les anàliques corresponents, tant des dels punts de vista microbiològic, organolèptic i fisicoquímic<sup>7,8</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Decret 84/2007, de 3 d'abril, d'adopció de mesures excepcionals i d'emergència en relació amb la utilització dels recursos hídrics. DOGC Núm. 4860 de data 12/04/2007.
2. Decret 5/2009, de 13 de gener, pel qual es deroga el Decret 84/2007, de 3 d'abril, d'adopció de mesures excepcionals i d'emergència en relació amb la utilització de recursos hídrics. DOGC Núm. 5298 de data 16/01/2009.
3. Aigües Ter Llobregat. Planta dessalinitzadora de la conca del Llobregat [fullet]. Any 2009.
4. Aigües Ter Llobregat. Interconnexió Font Santa-Trinitat [fullet]. Any 2011.
5. Aigües Ter Llobregat. Estació de bombament Font Santa [fullet]. Any 2010.
6. Aigües Ter Llobregat. Resum del funcionament de la planta dessalinitzadora del Llobregat [fullet]. Any 2012.
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía de Desalación: aspectos técnicos y sanitarios en la producción de agua de consumo humano. Madrid. 2009. Disponible a: [www.juntadeandalucia.es/medioambiente/portal\\_web/agencia\\_andaluza\\_del\\_agua/ciclo\\_integral\\_del\\_agua\\_urbana/desalacion/ministerio\\_sanidad\\_guia\\_desalacion.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/portal_web/agencia_andaluza_del_agua/ciclo_integral_del_agua_urbana/desalacion/ministerio_sanidad_guia_desalacion.pdf)
8. Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. BOE Núm. 45 de data 21/02/2003.



# FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



SOCIETAT CATALANA  
D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

## Jaume Gállego Berenguer

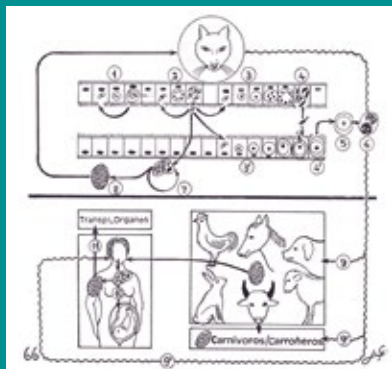
(Mollerussa, 1920 – Sant Joan Despí, 2009)

**El personatge** Fill del metge de Mollerussa Emilio Gállego i de Manuela Berenguer, va passar la infantesa a aquesta ciutat. Es va casar amb Núria Culleré, també de Mollerussa, amb qui va tenir tres filles, Núria, Montserrat i Marta.

**El farmacèutic** Va realitzar els primers cursos de la carrera de Farmàcia a Barcelona i els últims a Granada (1944) on s'havia traslladat per iniciar les investigacions sobre nematodes al costat del Prof. López-Neyra. El curs acadèmic 1945-46 fou nomenat encarregat de curs de Parasitologia Animal a Barcelona i el curs següent es traslladà a Madrid on ocupà els càrrecs de professor auxiliar i després de professor adjunt d'aquesta disciplina fins l'any 1956, en què guanyà, per oposició, la càtedra de la Facultat de Farmàcia de Barcelona. En aquest centre realitzà la seva activitat professional, fins a la seva jubilació l'any 1987 i, ja jubilat, fins poc temps abans de la seva mort. Ocupà diversos càrrecs universitaris (secretari i degà de la Facultat de Farmàcia, vicerector d'investigació a la UB) i professionals (comitè executiu de la *Society of European Nematologists*, president de la *Asociación de Parasitólogos Españoles*, director de la *Revista Ibérica de Parasitología*) entre molts d'altres i fou objecte de nombroses distincions entre les que cal destacar les de Doctor *Honoris Causa* per la Universitat de Montpeller (1989) i la Medalla Narcís Monturiol de la Generalitat de Catalunya (1997).

**La innovació** Destacà en totes les activitats pròpies de la vida universitària, docència, recerca i gestió, però és, sens dubte, en la primera

on manifestà la seva vocació inequívoca. Fou un docent recte i sever, però a l'hora familiar, pròxim i afable amb els alumnes. La seva facilitat i afició pel dibuix (deia que de no ser farmacèutic hauria estat arquitecte) feien que les seves classes quedessin il·lustrades en una pissarra capaça de formar part de qualsevol llibre de text. Va publicar més d'un centenar d'articles científics i capítols de llibres, i varis llibres de text i divulgació, entre els que destaquen el *Manual de Parasitologia. Morfología y biología de los parásitos de interés sanitario*, redactat ja després de la seva jubilació, amb diverses edicions en castellà, català i portuguès i l'*Atlas de Parasitología* amb 21 edicions en castellà i varies en portuguès. A part de la docència de grau, els seus cursos de doctorat i postgrau varen formar la majoria dels professionals sanitaris que han exercit, i alguns exerceixen encara, el diagnòstic parasitològic al laboratori.



**Il·lustració del cicle biològic de *Toxoplasma gondii* al *Manual de Parasitologia. Morfología y biología de los parásitos de interés sanitario* (Eds. UB).**

**M. Portús,**  
Universitat de Barcelona

## Fernando Rubió Tudurí

(Barcelona, 1900 – Montgofre Nou (Maó), 1994)

**El personatge** Fill de Mariano Rubió i Bellver (general d'enginyers, pedagog, escriptor i empresari) i Maria, de família menorquina, culta i benestant, va casar amb Jacqueline Janet i el matrimoni va tenir tres fills. En traslladar-se, l'any 1919, a París, va conèixer destacades personalitats del món artístic, polític i religiós. Liberal i monàrquic, també va participar en política. En aquest sentit fou proposat com a conseller de la Generalitat o ministre durant la República. A banda de la seva activitat professional, la figura de Rubió destaca especialment per la col·laboració i mecenatge en múltiples iniciatives culturals i socials de l'illa. Per la seva casa de Montgofre hi passaren nombroses personalitats del món intel·lectual i polític.

**El farmacèutic** Malgrat la seva vocació inicial per la medicina, probablement induït pel doctor Andreu, soci del seu pare, va cursar els estudis de farmàcia a la Universitat de Barcelona i després va obtenir el doctorat a la de Madrid (1927). Entre 1919 i 1922 es traslladà a París on va ampliar estudis amb el professor Calmette. L'any 1924, va fundar els laboratoris Andrómaco, que haurien de tenir gran projecció nacional i internacional. Si bé més tard va estudiar medicina (fou ajudant

mèdic de la Casa Reial amb Alfons XIII) va obtenir el doctorat a Mèxic, l'any 1943, sempre es va considerar un "apotecari de poble". També és remarcable el fet que organitzés una expedició científica per la mediterrània a bord del seu iot Mercedes. Fou doctor honoris causa per les universitats de Mèxic i de les Illes Balears i rebé la Creu de Sant Jordi.

**La innovació** Des d'un punt de vista professional, Rubió destaca pel caràcter innovador d'alguns preparats elaborats al seu laboratori com ara LASA (per a malalties de l'aparell respiratori) i, molt especialment, GLEFINA (extracte d'oli de fetge de bacallà, malta, sals minerals, quinina i estricnina, xarop de cacau, extracte de taronges amargues) que va tenir un gran èxit a Espanya i a Amèrica del Sud, fet que explica el desenvolupament internacional dels Laboratoris Andrómaco.

**Per saber-ne més** Mascaró Pasarius J. (1979) Geografia e Historia de Menorca, 8.

**J. Boatella,** Universitat de Barcelona





## VADEMECUM CULTURAL

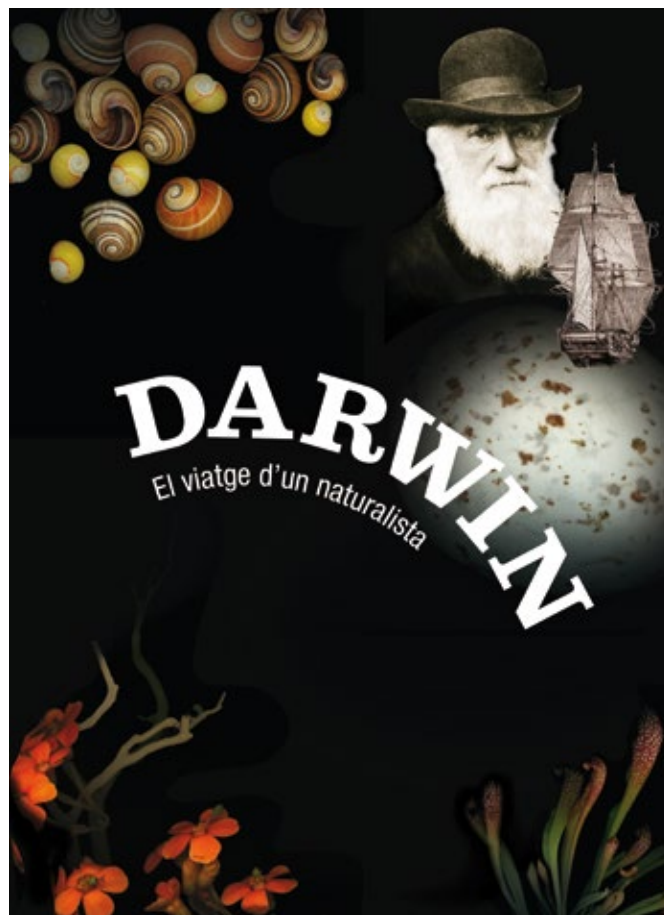
# DARWIN al Museu Marítim de Barcelona

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques

Fins a dia u de setembre, al Museu Marítim de Barcelona podem visitar l'exposició *Darwin*, una interessantíssima mostra que se centra en els estudis que Charles Darwin va fer a bord del vaixell HMS Beagle, en un increïble i apassionant viatge que va durar cinc anys (des de 1831 fins a 1836), en què navegà per diversos continents.

La mostra itinerant va obrir les portes el nou de maig passat, a l'MMB, el museu situat en un dels edificis d'estil gòtic més emblemàtics de la ciutat, les Drassanes Reials de Barcelona, assentades a la façana marítima de la capital.

Produïda per l'American Museum of Natural History de Nova York amb la col·laboració de diverses entitats i museus del món, ha estat visitada per més de tres milions de persones de 14 països.



Dividida en sis àmbits, l'exposició documenta cronològicament la biografia del personatge, com s'entenia la vida abans dels seus descobriments, el viatge per mar a bord del Beagle, la tornada i l'estada a Londres, el trasllat a Down amb la seva família on va escriure totes les obres i, finalment, l'estat actual de la teoria de l'evolució i dels últims avenços científics.

Charles Robert Darwin va néixer el 12 de febrer de 1809 a Mount House (Sherewsbury, Anglaterra), en el si d'una família acomodada. Fill i nét de metges reconeguts i d'un avi també naturalista prestigiós, seguint la tradició familiar va començar la carrera de medicina, estudis que va abandonar dos anys després per dedicar-se plenament a la investigació de les ciències naturals.

Darwin ens brinda l'oportunitat de conèixer el genial científic anglès famós arreu del món per la seva



teoria de l'evolució de les espècies i, sobretot, pel descobriment de l'evolució per selecció natural que va representar des d'aleshores un dels avenços més importants de la història de la humanitat.

Al Museu podrem gaudir de múltiples peces i escenografies com, per exemple, l'estudi, a escala real que el naturalista tenia a bord del vaixell Beagle, lloc on passava la major part del temps investigant i traient conclusions sobre la natura. L'espectador També pot veure dues cartes nàutiques propietat de l'MMB, fetes al Beagle per la tripulació que acompanyava Darwin en l'expedició.

Tortugues, granotes, iguanes etc. són recreacions



exposades d'algunes de les espècies que el biòleg estudiava i que descobrirem en el recorregut de l'exposició i també fòssils i insectes provinents de l'American Museum of Natural History o els animals dissecats cedits pel Departament de Taxidèrma de la Universitat de Barcelona, i com a peça molt especial i entranyable, un colibrí, natural de Sud-Amèrica de l'època en què Darwin hi vivia.

Per a aquest esdeveniment, el Museu Marítim de Barcelona ha creat un seguit d'activitats per a nens i grans que ens acosten a Charles Robert Darwin i ens ajuden a comprendre els seus estudis i l'univers en què vivim.

Fotografies de **J. Biel**, Museu Marítim de Barcelona





# Publica el teu treball a

# CIRCULAR

FARMACÈUTICA

## la publicació científica del Col·legi



### NORMES DE PUBLICACIÓ

#### PRESENTACIÓ

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

#### Pàgina primera:

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

#### Pàgina de text:

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

#### Bibliografia:

- La bibliografia anirà al final de l'article, s'inclourà en l'ordre que se citi en el treball i numerada, seguint les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)) per exemple:
  - **Article estàndard**  
Autor/s. Títol de l'article. Abreujament de la revista. Any; volum (número):pàg inicial-pàg final. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16):606-12.
  - **Capítol d'un llibre**  
Autor/s del capítol. En: Director/Coordinador/Editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació: Editorial; any. Pàg inicial i final del capítol. Mehta SJ. Dolor abdominal. En Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
  - **Article de revista a Internet**  
Autor/s. Títol de l'article. Nom de la revista [revista en Internet] any [data consulta]; volum (número):[extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html>
  - **Part d'una pàgina o Web**  
Títol de la pàgina [seu Web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [número de pàgines o pantalles]. Adreça electrònica. American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
- Els treballs tramesos als autors per a la revisió de gal·lerades han de ser retornats en un termini d'una setmana.
- El Consell de redacció es reserva el dret a no acceptar els treballs que no consideri apropiats i/o proposar modificacions quan ho consideri oportú.



# El farmacèuticonline sempre al seu costat

www.farmacèuticonline.com



COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

El farmacèuticonline sempre al teu costat

ENLLCS | Espai escolars | Farmàcies | Temes de salut | FAQ | El Col·legi informa | Enllaços | Premis

CERCA

TEMES DE SALUT

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

EL BUTLLETÍ

Farmacèuticonline.com - CA

Temes de nutrició i salut



Fulls de salut

L'astènia primaveral

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

### ASTÈNIA

**Característiques**

- Sensació de debilitat i falta de vitalitat generalitzada, tant física com intel·lectual, que requereix fer les tasques més senzilles.
- Alteració de l'estat general, fatiga i concentració i trastorns de la memòria, trastorns del son i alteracions de la gana.
- Es presenta especialment entre els dones que els homes.

**CAUSES**

- Exercici.
- Ansietat provocada per les dificultats de la vida.
- Situació de depressió.
- Canvis orgànics: alteracions de tot tipus i moltes altres.

**Es reconeix per:**

- Es fa que afecta un nombre més gran de persones. Totes presenten aquesta estació.
- Sintomatologia: fatiga durant el dia durador, i remet normalment al cap d'un dies sense que es necessiti cap tractament.

Es creu que poden estar relacionades amb el canvi hormonal, amb els problemes al·lèrgics tan freqüents en aquesta època de l'any.

Com alleujar els símptomes

Es recomana:

- Es recomana:



ESPAI ESCOLARS

El camp de la llengua

alemany

xinès

castellà

polonès

àrab

romanès



EL CIRC DELS MOCS

Rec de posar-se a treballar



ESPAI ESCOLARS

Què tenim en comú el Pate, la Hèla i un Pinguí? Els tres són trocadors i la consulta del camp de l'Espai Escolars. Però cadascun d'ells té les seves característiques.

Què tenim en comú el Pate, la Hèla i un Pinguí? Els tres són trocadors i la consulta del camp de l'Espai Escolars. Però cadascun d'ells té les seves característiques.



... i molt més



ÀGORA

FORMACIÓ SANITARIA VIRTUAL

# Dóna-li una volta a la teva formació

- ▶ **BONIFICACIÓ**  
que el Col·legi em faci la gestió per recuperar el cost del curs
  - ▶ **RELACIÓ**  
amb professors i companys farmacèutics
  - ▶ **UTILITAT**  
eines per treballar en el dia a dia
  - ▶ **TEMPS**  
per organitzar-me com em vagi millor
  - ▶ **FACILITAT**  
per seguir els cursos
- JO VULL:**

## NOUS CURSOS I FORMATS

Per a més informació:

- [info@agorasanitaria.com](mailto:info@agorasanitaria.com)
- 93 244 07 13

[www.agorasanitaria.com](http://www.agorasanitaria.com)