REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

ANY 2009 - VOLUM 24 - NÚMERO 3

JULIOL-SETEMBRE

EDITA:
Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
Carrer del Carme, 47
08001- Barcelona
Telèfon: 93.317.16.86 ▪ Fax: 93.412.05.98
e-mail: secretaria@ramc.cat
Edició digital: www.ramc.cat

Imprimeix:
Pulso ediciones
Rambla del Celler 117-119
08190 - Sant Cugat del Vallès

Dipòsit legal: B-3338-86
ISSN: 1133-32866 Rev. R. Acad. Med. Catalunya

Periodicitat trimestral

DIRECTOR:
Josep Carreras i Barnés

JUNTA DE GOVERN

PRESIDENT: Jacint Corbella i Corbella
VICEPRESIDENT: Josep Traserra i Parareda
SECRETARI GENERAL: Ramon Trias i Rubiès
VICESECRETARI: Jordi Vives i Puiggròs
SECRETARI D'ACTES: Manuel Camps i Surroca
TRESORER: Josep. M. Massons i Esplugas
TRESORER ADJUNT: Lluís Guerrero i Sala
BIBLIOTECARI: Francesc Solé i Balcells
ARXIVER: Joan Uriach i Marsal
VOCAL: Guillem Lopez i Casasnovas
VOCAL: Francesc Domènech i Torné
PRESIDENT D'HONOR: Moisès Broggi i Vallès

COORDINADORS D'EDICIÓ:
Manuel M. Escudé i Aixelà
Joan Pujol i Ros

CONSELL EDITORIAL

ACADÈMICS NUMERARIS

Moisés Broggi i Vallès
Francesc Puchal i Mas
Domingo Ruano Gil
Josep M. Gil-Vernet i Vila
Rafael Esteve de Miguel
Joan Sabater i Tobella
Antoni Caralps i Riera
Francesc Climent i Montoliu
Jacint Corbella i Corbella
Joan Uriach i Marsal
Joaquim Barraquer i Moner
Lluís Barraquer i Bordas
Ciril Rozman i Borsnart
Francesc Vilardell i Viñas
Josep Traserra i Parareda
Josep Esteve i Soler
Josep M. Massons i Esplugas
Soledat Woessner i Casas
Antoni Cardesa i Garcia
Josep M. Moragas i Viñas
Miquel Torner i Soler
Josep M. Caralps i Riera
Josep M. Dexeus i Trias de Bes
Màrius Foz i Sala
Gabriel Ferraté i Pascual
Miquel A. Asenjo Sebastián
M. Àngels Calvo i Torras
Lluís Revert i Torrellas
Josep M. Domènech i Mateu
Carles Ballús i Pascual
Jordi Vives i Puiggròs
Francesc Solé i Balcells
Edelmira Domènech i Llaberia
Josep M. Mascaró i Ballester
Francesc Domènech i Torné
Manuel Cruz Hernández
Francesc Abel i Fabre
Manuel Camps i Surroca
Lluís Salleras i Sanmartí
Jesús González Merlo
Lluís Masana i Marin
Joan Rodés i Teixidor
Guillem López Casasnovas
Ramon Trias i Rubies
Josep Carriere i Pons
Romà Massot i Punyed
Joan Viñas i Salas
Joaquim Tornos i Mas
Miquel A. Nalda Felipe
Josep A. Bombí i Latorre
Miquel Vilardell i Tarrés
Josep Carreras i Barnés
Marc A. Broggi i Trias
Antoni Bayés de Luna
Xavier Forn i Dalmau
Ramon Segura i Cardona
Lluís Guerrero i Sala
Jaume Bech i Borràs (electe)
Francesc Jané i Carrencà (electe)

ACADÈMICS D'HONOR

Pedro R. David
Frederic Mayor Zaragoza
Valentí Fuster de Carulla
Salvador Moncada
Carles Vallbona
Francesc X. Pi-Sunyer i Díaz
James D. Watson
Rita Levi Montalcini
Carles Cordón
Joan Massagué
Àngel G. Pellicer
Umberto Veronesi
Pere Brugada

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI **VOL. 24 Núm. 3** **JULIOL-SETEMBRE 2009**

EDITORIAL *Instruments d'interacció de l'Acadèmia amb l'entorn social. La revista* **83**

COL·LOQUI: L'ÚS DELS MEDICAMENTS PER INDICACIONS NO APROVADES

Introducció. *Josep Maria Mascaró i Ballester* **85**
Cal que el metge tingui llibertat de prescripció. *Josep Baselga* **86**
La seguretat i eficàcia dels medicaments en indicacions no aprovades. *Xavier Forn i Dalmau* **88**
Llibertat o vigilància de les prescripcions del metge. *Jordi Carbonell i Abelló* **91**
La visió col·legial. *Josep Arimany i Manso* **93**
Comentari final. *Josep Maria Mascaró i Ballester* **99**

INGRÉS D'ACADÈMICS NUMERARIS

Àcids grassos omega-3: els àcids grassos perduts i ara retrobats? *Ramon Segura i Cardona* **100**

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

Sobre les definicions de salut: Salut Mental i Salut Corporal. *Rogeli Armengol i Millans* **103**
El món canviant del tractament del càncer de coll de matriu. *Xavier Iglesias i Guiu* **105**
La tuberculosi en les memòries manuscrites de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona, en el segle XIX. *Pere Miret i Cuadras* **109**

EDUCACIÓ MÈDICA

La Sociedad Española de Educación Médica (SEDEM). *Jordi Palés Argullós* **112**

MEDICINA D'OCCITÀNIA

L'obra de Joseph Grasset (1849-1918), mestre de l'escola de Montpeller. *Jacint Corbella i Corbella* **114**

250 ANIVERSARI DEL REIAL COL·LEGI DE CIRURGIA DE BARCELONA

Jornades commemoratives. *Jacint Corbella i Corbella* **116**

VIDA ACADÈMICA

Traducció del diploma d'acadèmic. *Pere Miret i Cuadras* **118**
Iconografia de l'Acadèmia **120**

EDITORIAL

Instruments d'interacció de l'Acadèmia amb l'entorn social. La revista

A fi de poder desenvolupar plenament els seus objectius, és indispensable que la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya disposi d'instruments que permetin una interacció fluida i eficient amb l'entorn social. Entre ells, instruments que donin a conèixer el que la RAMC és, el que ha sigut i el que pretén ser; el que fa, el que ha fet i el que projecta fer. A banda de les activitats presencials (fonamentalment les sessions públiques), des fa anys la Revista ha estat el principal instrument que ha complert aquesta funció. Darrerament , s'hi ha afegit com a instrument especialment valuós la pàgina web que representa un aspecte molt important de la modernització de l'Acadèmia, i més recentment la creació d'un Gabinet de Premsa ha donat lloc a un notable increment de la difusió de les seves activitats.

En la Sessió celebrada el passat mes d'abril sobre "La imatge exterior de la RAMC i les noves tecnologies" es van comentar les activitats desenvolupades pel Gabinet de Premsa i els resultats assolits pel que fa a la presència de l'Acadèmia als mitjans de comunicació; es van explicar les característiques de la nova pàgina web, i les innovacions que s'ha plantejat introduir a la Revista. A més, es va fer esment de la nova estructuració de les Visites Guiades En aquesta Editorial volem insistir en alguns dels aspectes aleshores presentats pel que fa a la Revista, tot recollint els ja esmentats en l'Editorial "Un centenari i una nova etapa de la Revista" publicat el gener de 2008.

ANTECEDENTS. Pràcticament des del seu origen les institucions precursores de l'actual RAMC van crear publicacions destinades a la difusió de llurs activitats, com ens va recordar Jacint Corbella en l'article "Les publicacions i els annals de l'Acadèmia. La consciència de la continuïtat", aparegut fa uns quatre anys en "El Racó de la Història" del volum 20 (pàg. 29) de l'actual Revista. En ell s'explica que al llarg de la vida de la Revista es poden distingir tres etapes. La primera, que va des de l'any 1915 a l'any 1935 en que fou interrompuda per la guerra, correspon als annals publicats inicialment en castellà ("Anales de la Real Academia de Medicina i Cirugía de Barcelona") i a partir de 1932 en català ("Annals de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona). La segona etapa correspon als "Anales de Medicina y Cirugía", publicats des de l'any 1945 a l'any 1982, en que es van deixar de publicar per dificultats econòmiques. I la tercera etapa comença quatre anys més tard amb l'anomenada inicialment "Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona" i, a partir de l'any 1992, "Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya".

PERIODICITAT DE PUBLICACIÓ. Dels Annals en van aparèixer 17 volums. Els "Anales de Medicina y Cirugía de Barcelona", iniciats com a publicació mensual, van passar després a bimestral i a trimestral; l'any 1981 no va sortir cap número i l'any 1982 es va publicar el darrer número (el 262), corresponent al volum 60. La Revista actual s'inicia l'any 1986 com a publicació quadrimestral. L'any 1997 no surt; però al 1998 reapareix com a volum 13 i continua fins a l'actualitat, amb un nivell de presentació excel·lent encara que amb períodes de notable retard en la publicació degut, fonamentalment, a dificultats econòmiques Sortosament fa uns mesos la situació es va aconseguir resoldre. El President de l'Acadèmia va poder informar de la publicació del tercer número de l'any 2005 en el ple de juny de 2007 i en celebrar-se el ple d'octubre de 2008 s'havien imprès tots els números corresponents als anys 2006 i 2007, i lliurat a la impremta els dos primers números del 2008. La Revista estava pràcticament al dia i, atès que es preveia material suficient, es va decidir passar la seva freqüència de tres a quatre números cada any. D'altra banda, es va consolidar l'idea , ja manifestada en l'editorial del primer número de l'any 2008, que alguns números fossin monogràfics, sobre algun tema concret, d'interès per a la professió i la societat o de col·laboració entre institucions, i trencant la política editorial, en aquest cas, els articles es publicarien en la llengua dels autors. Així, el número 2 del volum 23 es va dedicar al Dr. Moisès Broggi i Vallès, amb motiu del seu centenari, i el número 1 del present volum es va centrar en la jornada de col·laboració entre les Acadèmies de Medicina de Mèxic i de Catalunya.

CONTINGUT. Es manté l'estructura de la Revista i es consoliden les seccions tradicionals, si bé s'amplia el contingut d'alguna d'elles i es creen seccions noves:

1.Editorial.

2.Recull de la vida acadèmica: *Sessió Inaugural del Curs Acadèmic.* Apareix en el primer número de cada any. Inclou la Lliçó Inaugural i el Parlament del President.

Sessions d'homenatge. A banda de la ja esmentada, dedicada al Dr. Broggi, als darrers cinc anys s'han publicat la sessió celebrada a la memòria de Frederic Duran i Jordà, en el centenari del seu naixement, i la sessió dedicada als Presidents Josep Laporte i Jordi Sans (vol.21, núm.2), tot incloent els textos lliurats pels participants.

Ingrés de nous Acadèmics. Fins ara s'han publicat els discursos d'ingrés dels Acadèmics Corresponents, fonamentalment dels acadèmics per elecció. S'ha decidit deixar, també, constància a la

Revista de l'ingrés de nous Acadèmics Numeraris, mitjançant la publicació d'un resum dels seu discurs (d'un màxim de 12.500 caràcters) acompanyat d'una breu ressenya biogràfica i d'una fotografia actualitzada. En aquest número s'inicia aquesta secció, fent referència a l'ingrés de Ramon Segura.

Necrològiques. Fins ara, s'havien dedicat exclusivament als Acadèmics Numeraris. En el futur aquesta secció acollirà, també, el record d'Acadèmics Corresponents.

Col·loquis i Taules Rodones. Es reprodueix la totalitat dels textos lliurats pels participants; si bé com va manifestar el President en l'informe al Ple de 23 d'octubre de 2007: "entre el que es parla, el que es projecta, ara sovint en power-point, o en transparències, o en diapositives, i el material que ens donen (o no donen) per a publicar hi ha una considerable distància" (vol. 22, pàgs. 116-119 de la Revista). Caldria que tots féssim els esforços adequats per acabar amb aquestes anomalies, que han estat una de les causes determinants del retard en la publicació.

Premis de l'Acadèmia. Secció nova destinada a publicar resums o ressenyes d'algunes de les obres premiades per l'Acadèmia.

Secció "Vida Acadèmica". Des del núm. 3 del vol.20 (any 2005), inclou el Bulletí Informatiu, que recull l'informe del President en els plens amb "la intenció que es conegui, més enllà del clos de les sessions del Ple, el que es fa a l'Acadèmia i com es volen enfocar els projectes i activitats" (Editorial del número esmentat). A més, conté notícies diverses i, en el primer número de cada any, inclou la Memòria del curs anterior elaborada pel Secretari General, la Convocatòria de Premis i la Composició actualitzada de l'Acadèmia.

3. Recull d'esdeveniments externs. Es tracta que la nostra Revista de es faci ressò d'esdeveniments externs de caràcter acadèmic i d'especial rellevància, publicant resums o ressenyes fets per acadèmics o per persones externes a l'Acadèmia invitades pel seu coneixement de la temàtica.

Una d'aquestes seccions serà dedicada a l'Educació Mèdica. Es preveu començar donant a conèixer l'estructura i les activitats de diverses associacions d'educació mèdica (d'àmbit internacional, estatal i autonòmic) i les implicacions del desenvolupament de l'Espai Europeu d'Educació Superior (conegut, també, com a "Procés de Bolonya"). Un primer article, referent a la Sociedad Española d'Educación Médica escrit pel seu president actual, apareix ja en aquest número.

Una altra secció estarà destinada a glossar la biografia i els estudis de guardonats amb premis mèdics rellevants, d'àmbit internacional (Premi Nobel de Medicina o Fisiologia), estatal, o català.

Una tercera secció tractarà de les organitzacions aparegudes a casa nostra per desenvolupar activitats d'importància mèdica (Parcs Científics, Instituts de Recerca, Xarxes temàtiques,.....).

4. Recull històric. Record històric de la institució. Segueixen els apartats "El racó de la Història", "Acadèmics antics" i "Iconografia de l'Acadèmia".

Medicina d'Occitània. És una secció iniciada en els darrers números de la Revista en la que Jacint Corbella tracta diversos temes històrics de la medicina de les terres occitanes.

EDICIÓ. La llengua pròpia de la Revista és la catalana. Per això, tots els textos es publiquen en català. Únicament els articles sol·licitats a persones de parla no catalana poden no traduir-se i publicar-se en la llengua dels autors. Aquest fet comporta una notable feina de correcció dels originals. Però, com es deia a l'Editorial del núm. 1 del volum 23, "molts originals, massa, arriben en un estat lamentable pel que fa a la qualitat lingüística. Una cosa és una correcció externa, a partir d'un text acceptable, i una altra és una correcció profunda del text". Pensem que la utilització pels autors d'instruments en línia fàcilment assequibles (de traducció castellà/català i de correcció del català) permetria millorar la situació, alleugerant les tasques d'edició.

D'altra banda, volem insistir en un altre aspecte també comentat en l'editorial esmentat: la voluntat de adaptar-nos a les normes editorials exigides per la inclusió de la Revista en els llistats d'indexació.

Format digital. L'any 2005, per iniciativa del doctor Francesc Solé i Balcells, es va decidir iniciar la publicació de la Revista en format digital. I així, es van incloure a la pàgina web de l'Acadèmia (www.ramc.cat), recentment inaugurada, els últims números de la Revista i la forma de prepublicació del proper número. Des d'aleshores, la Revista en format digital ha passat a ser d'accés lliure en el portal de l'Acadèmia, i actualment està recollida en el programa RACO (Revistes Catalanes d'Accés Obert). D'aquesta manera s'assegura la possibilitat de consulta per part de tothom qui hi estigui interessat, alhora que ha estat possible una reducció de tirada i de costos. (a aquest efecte, es va demanar qui la volia seguir rebent en format paper i hi va haver unes vuitanta respostes positives). Fins ara, el procés de digitalització de la "revista groga" ha arribat al volum 18. A més, ja s'ha iniciat la digitalització de les "Memorias de la Real Academia Medico Práctica de la Ciudad de Barcelona (1798), dels "Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona" (1915-1931) i dels "Annals de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona" (1932-1935).

Col·loqui: L'ús dels medicaments per indicacions no aprovades

INTRODUCCIÓ

Josep Maria Mascaró i Ballester
Acadèmic numerari

De forma simplista podem dir que la missió primordial del metge és intentar guarir o alleujar les malalties i els patiments d'aquells que n'estan afectats. Per a aquesta finalitat disposem d'un creixent arsenal terapèutic cada vegada més ampli, conegut, estudiat i controlat. Però la regulació de l'ús dels medicaments va molts passos enrere de les necessitats i, sovint, l'aprovació d'un medicament per diferents processos és tardana o no es fa per motius variats. Tots els metges, però particularment els oncòlegs, els reumatòlegs i els dermatòlegs, en patim moltes vegades les conseqüències i és per això que avui són aquests els especialistes que participen en el col·loqui.

En la meva especialitat, la dermatologia, poques són les indicacions aprovades de la cloroquina, la talidomida, la clofazimina, l'imurel, el metotrexat, la ciclosporina... i altres, aprovades a d'altres països (com la ivermectina per la sarna) no ho estan a la legislació espanyola. I anant més lluny, alguns del nous anomenats "biològics" estan aprovats per unes indicacions mentre que d'altres semblants no ho són, malgrat que hi hagin estudis i puguin ser utilitzats a d'altres països.

Es cert que es pot demanar l'ús compassiu per un determinat pacient, a través d'uns tràmits administratius no sempre fàcils ni curts, i quasi impossibles en la medecina extrahospitalària.

El metge que prescriu una medicació per un ús no aprovat en cas d'efecte secundari pot ésser objecte de reclamació i de sanció. Fa uns mesos, al termini d'una conferencia a l'Acadèmia Europea de Dermatologia en la que remarcava aquesta problemàtica, un metge centreuropeu va dir-me que en el seu país prescriure un medicament per una indicació no aprovada podia representar cinc anys de suspensió si hi havia efecte secundari i denúncia; i que, per tant, per evitar problemes la majoria de metges preferien abstenir-se de fer qualsevol esforç per ajudar al malalt més enllà del que està reglamentat.

Cal que el metge sigui lliure de prescriure allò que sap que pot beneficiar al pacient ? Parlo, evidentment, d'una llibertat responsable. O totes les prescripcions del metge han de estar absolutament vigilades? Aquestes seran la tesi i la antítesi del col·loqui d'avui.

Escoltem els ponents que defensaran ambdues posicions, els experts implicats en el tema i tinguem després una discussió oberta.

De vegades les preguntes no tenen resposta o la veritat està entre dos extrems. Però, quan verdaderament volem trobar respostes, cal fer qüestions antagòniques i veure què surt del debat.

Rev. R. Acad. Med. Catalunya, 2009; 24: 86-87

Col·loqui: L'ús dels medicaments per indicacions no aprovades

CAL QUE EL METGE TINGUI LLIBERTAT DE PRESCRIPCIÓ

Josep Baselga

Catedràtic de Medicina. Director Vall d'Hebron Institut d'Oncologia. President European Society for Medical Oncology

Tots els medicaments necessiten tenir una aprovació d'ús per les autoritats regulatòries rellevants per tal que els malalts puguin tenir accés a ells. L'autorització de comercialització s'atorga si el medicament està considerat com a segur i eficaç per a una determinada indicació i per un règim d'administració en concret. Això és la indicació aprovada o "drug label". Quan el mateix medicament s'utilitza per una altra indicació, és una indicació no aprovada o "off label"

Això és diferent de quan el medicament no està aprovat per les autoritats. En aquest cas, el medicament no està disponible en el mercat, i només està disponible a partir d'assaigs clínics, o a partir de programes d'ús compassiu o accés expandit, generalment sent administrades de manera gratuïta per les companyies farmacèutiques.

L'ús de medicaments en indicacions no aprovades s'estima al voltant del 50%, potser encara una mica més. En Pediatria aquest ús està particularment estès. Amb freqüència, l'ús d'aquest medicaments, encara que no aprovats, està plenament basat en l'evidència, i per tant dintre del que es podria considerar una pràctica mèdica excel·lent. A pesar d'això, l'ús de medicaments en indicació no aprovada amb freqüència es jutja com il·legal, d'alguna manera. En la pràctica, l'ús "off label" amb freqüència és tolerat sota "restriccions", a pesar de la magnitud del fenomen, particularment en especialitats mèdiques.

En principi un medicament pot ser utilitzat fora d'indicació en tres condicions: 1) Perquè no s'ha intentat aconseguir l'aprovació, encara de que hi ha prou evidència de la seva eficàcia, 2) perquè el medicament cau en una "zona gris" de medicina basada en l'evidència, a dintre de la qual evidència d'alt nivell és difícil d'aconseguir inclús en aquells casos en que és altament probable que siguin actius (com per exemple en malalties poc freqüents que no es presten a la realització d'estudis clínics grans) i 3) perquè el medicament no és eficaç o no hi ha raó per a pensar de que és eficaç. Òbviament, l'ús en indicació no aprovada és de major preocupació en la primera indicació, constitueix un problema en la segona, i senzillament en el cas de la tercera la solució és fàcil perquè medicaments no actius no s'han de donar.

L'ús en indicacions no aprovades és un problema més gran en oncologia que en altres àrees de la medicina per una sèrie de raons. La principal és el gran nombre de tipus tumorals. De fet, cada medicament o agent antitumoral pot ser útil en varis tipus tumorals i en la pràctica, molts medicaments d'ampli ús no tenen indicació per a totes les indicacions en les que poden ser utilitzats amb eficàcia. A més, un cop el temps de protecció de patent s'ha completat, cap companyia farmacèutica tindrà mai cap interès de buscar una ampliació de la seva indicació. Les malalties rares o poc freqüents són les més problemàtiques. En relació a aquestes, es concedeixen especials beneficis a companyies farmacèutiques que busquen l'aprovació de nous medicaments per a malalties rares, el que es denominen "medicaments orfes"; en resum el que es garanteix són incentius econòmics si el medicament s'aprova. Hi ha una sèrie de medicaments que estan obtenint la seva aprovació com a medicaments orfes. El mecanisme d'aprovació, però, no està garantit en absolut, i en qualsevol cas s'aplica només a malalties rares. En general, com més especifica sigui la indicació, és major la probabilitat de que algunes indicacions minor no quedin cobertes, i això també pasa amb malalties mes freqüents.

Al final, hi ha un problema en principi que l'aprovació d'un nou medicament només pot ser cercada per la companyia farmacèutica que el produeix. Si la companyia farmacèutica no té el suficient interès per a cercar l'aprovació d'una indicació específica, aquesta romandrà sense ser coberta, i l'ús del medicament en aquesta indicació serà sense aprovació indicada. L'àmplia diversitat de la pràctica clínica afegeix a aquesta problemàtica, tot creant les zones grises de medicina basada en l'evidència que abans havíem mencionat. La paradoxa és que les guies de pràctica clínica amb freqüència recomanem l'ús de medicaments en indicacions no aprovades, i per tant, fora de límits, i d'alguna manera, fora de la llei.

La utilització en indicacions no aprovades contínuament crea problemes en la nostra practica clínica, i a intervals els problemes poden ser més aguts en alguns països. En aquest aspecte, la Societat Europea d'Oncologia Mèdica, de la que jo en soc el President creu el següent:

· Que el problema ha de ser urgentment adreçat i solucionat de manera satisfactòria, quan el seu ús està basat en evidència clínica i està implementat a la pràctica clínica habitual.

· Que els organismes reguladors haurien d'assumir responsabilitat en aquest problema.

· Que, de manera pragmàtica, una llista de medicaments acceptables hauria de ser acordada per a tal de treure'ls de la zona d'indicació no aprovada, i la Unió Europea hauria de seguir el mateix procés centralitzat d'aprovació de nous medicaments, i per tant, amb la involucració de l'EMEA

· Que, en perspectiva, nous mecanismes regulatoris haurien de ser identificats, mitjançant els quals les indicacions dels medicaments es puguin expandir mes enllà de la iniciativa de les industries farmacèutiques que els produeixen.

EL PROBLEMA HA DE SER RESOLT AMB URGÈNCIA

De fet, al prescriure un medicament no indicat, es demana al metge que assumeixi una especial responsabilitat. Formalment, esta receptant un medicament per una indicació que les autoritats reguladores no han acceptat per la seva seguretat i efectivitat. Per tant, en principi, aquests metges poden ser cridats a respondre de qualsevol problema que sorgeixi del seu ús. Això imposa una responsabilitat administrativa al metge, i companyies asseguradores o pagadors de salut podrien denunciar que la prescripció no estava aprovada i amenaçar al metge que seria el responsable del seu pagament. Com a mínim, com a molt mínim, els metges es troben davant de més burocràcia per tal de poder prescriure medicaments en indicacions no aprovades. Tot això pot desanimar l'ús en aprovació no indicada de medicaments amb evidència d'activitat i benefici clínic. A més, els pagadors, públics o companyies d'assegurances privades, amb freqüència rebutgen a la seva discreció el pagament de algunes indicacions no aprovades. En altres paraules, es altament freqüent el rebuig de medicaments actius en una era de contenció de la despesa sanitaria. De manera global, això pot augmentar les desigualtats socials en el tractament.

ELS ORGANISMES REGULADORS HAURIEN D'ASSUMIR LA SEVA RESPONSABILITAT EN AQUEST PROBLEMA

Els organismes reguladors amb freqüència diuen que la decisió de fer el pagament per a medicaments no aprovats és exclusivament dels pagadors. Aquest raonament té un cert mèrit però no és sostenible ja que implicaria que les agències regulatòries estan completament fora de la història, el que no es veritat. La primera raó, es que l'ús de medicaments fora d'indicació pot tenir també implicacions de tipus legal que afecta als professionals de la medicina. Una altra raó, mes poderosa, és que els pagadors, en principi, haurien de comprar només medicaments aprovats. Precisament, una de les responsabilitats de les agències reguladores és que s'assegurin que els medicaments eficaços arriben als malalts quan hi hagin obstacles de qualsevol tipus.

LA LLISTA DE MEDICAMENTS ACCEPTABLES SIGUI ACORDADA

Hem d'introduir eines pragmàtiques que permetin superar les traves burocràtiques. Una solució seria la creació d'una llista de medicaments acceptats per una sèrie d'indicacions mes enllà de la indicació etiquetada, com a una estratègia pràctica per a permetre als malats rebre els medicaments que necessiten. Per exemple, als Estats Units, el Medicare utilitza el "standard medical compendia" per a cobrir certes indicacions no aprovades que han demostrat de manera evident eficàcia.

A nivell europeu una bona solució seria que els organismes reguladors fessin i aprovessin una llista o compendi de fàrmacs anticancerosos, incloent l'ús legítim de medicaments sense indicació aprovada.

NOUS MECANISMES REGULATORIS S'HAURIEN D'IDENTIFICAR, MITJANÇANT ELS QUALS LES INDICACIONS DELS MEDICAMENTS ES PUGUIN EXPANDIR MÉS ENLLÀ DE LA INICIATIVA DE LES INDÚSTRIES FARMACÈUTIQUES QUE LES PRODUEIXEN.

Els medicaments per a ús humà són un bé comú. Hi ha doncs un elevat grau de responsabilitat social incorporat. Una companyia farmacèutica pot ser que no tingui interès en aconseguir l'extensió de la indicació d'un medicament. Encara que la decisió de portat un medicament al mercat resideix exclusivament en la companyia farmacèutica, l'extensió d'una indicació haria de seguir unes regles diferents. No hi ha cap raó per la qual la comunitat científica, acadèmica, grups de suport de malalts i societats científiques i professionals no puguin fer sentir la seva veu davant de les autoritats regulatòries.

En resum, el debat no s'hauria de basar en si està indicat o no l'ús de medicaments en indicacions no aprovades. No, el debat i el problema estan en veure com solucionem aquestes limitacions burocràtiques que poden acabar en desigualtats innecessàries a l'accés de la curació de malalts de càncer.

Rev. R. Acad. Med. Catalunya, 2009; 24: 88-90

Col·loqui: L'ús dels medicaments per indicacions no aprovades

LA SEGURETAT I EFICÀCIA DELS MEDICAMENTS EN INDICACIONS NO APROVADES

Xavier Forn i Dalmau
Acadèmic numerari

Les agències reguladores, en el nostre entorn la European Medicines Evaluation Agency (EMEA) i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), tenen la responsabilitat d'autoritzar el registre i comercialització dels medicaments després de valorar a fons, entre molts altres paràmetres, la seva eficàcia i seguretat, així com la relació risc-benefici que comporta el seu ús en indicacions específiques. A Espanya aquestes indicacions es troben detallades en un document que és una part fonamental del dossier de registre anomenat "fitxa tècnica".

Sense l'autorització de la corresponent agència reguladora no es pot comercialitzar cap medicament per ús humà. La prescripció de medicaments en indicacions que no estan específicament aprovades constitueix una pràctica bastant freqüent. Els anglosaxons anomenen aquesta pràctica "off-label use", referint-se a l'ús fora de les indicacions del prospecte que acompanya a l'especialitat farmacèutica. Però entre nosaltres el valor normatiu no està en el prospecte sinó en la fitxa tècnica. En l'article 15 de la Llei 29/2006 de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris (1) es descriuen amb detall les característiques, contingut i finalitat del prospecte i de la fitxa tècnica. El prospecte està adreçat als pacients, identifica el medicament i dóna informació per la seva correcta utilització. La fitxa tècnica està adreçada als professionals sanitaris, i sintetitza tota la informació científica essencial, incloent les indicacions i condicions d'ús. Els laboratoris farmacèutics estan obligats a facilitar la fitxa tècnica als metges interessats, però també es pot consultar ràpidament a la pàgina web de l'AEMPS.

La legislació sanitària actual només contempla la utilització d'un medicament en una indicació no autoritzada en la fitxa tècnica en dues situacions: dins d'un assaig clínic o complimentant una sol·licitud d'ús compassiu. El terme ús compassiu té unes connotacions caritatives que no corresponen ben bé a la realitat, i s'ha introduït com traducció poc afortunada d'un concepte similar en anglès: "compassionate exemption". L'article 28 del Reial Decret 223/2004 que regula els assaigs clínics amb medicaments (2) defineix i reglamenta l'ús compassiu, que requereix un informe clínic del metge justificant la seva necessitat, la conformitat del director del Centre, el consentiment informat del malalt i l'autorització de l'AEMPS. Actualment l'autorització d'ús compassiu és vàlida únicament pel malalt pel que s'ha sol·licitat, i no és extensible a altres pacients encara que la seva situació clínica sigui similar. Però no cal que ara ens encaparrem en la discussió dels inconvenients d'aquest sistema, doncs al final d'aquesta intervenció exposaré els trets d'un nou Reial Decret, àmpliament consensuat, que sembla que es publicarà pròximament i que facilitarà molt l'ús compassiu.

La legislació vigent fa difícil l'ús compassiu fora d'un centre sanitari, on les comissions de farmàcia protocol·litzen els tractaments i faciliten les tramitacions de les sol·licituds d'ús compassiu. Però el metge té el deure de procurar la millor terapèutica pels seus pacients, i en conseqüència sembla que hauria tenir la llibertat, i fins i tot l'obligació, de prescriure per una indicació no aprovada un medicament comercialitzat si té raons per creure que és la millor alternativa pel seu malalt. Però atès que en aquest supòsit l'agència reguladora no s'ha pronunciat sobre la relació risc-benefici en aquesta indicació, probablement perquè el laboratori promotor no ha obtingut l'evidència clínica necessària, cal que en aquests casos el metge sigui molt conscient de que és ell el principal responsable de la valoració del balanç risc-benefici d'aquesta prescripció.

Ara fa dos anys el Professor Mascaró va moderar un altre col·loqui sobre la valoració de l'equació risc-benefici a la medicina (3) en el que també vaig tenir el plaer de participar. Crec que el Professor Mascaró ha tingut un gran encert al escollir pel debat d'avui un tema tan lligat a aquell col·loqui anterior. En la meva intervenció argumentava que en una actuació terapèutica és molt més difícil valorar acuradament els riscos que els beneficis (4). I en el cas d'ús no aprovat hi ha un risc afegit pel propi metge en forma de possibles demandes de responsabilitat que suposo se'n parlarà més endavant. L'experiència pròpia és totalment insuficient per valorar riscos molt variats i de vegades greus. A més els riscos es presenten sovint en forma de patologies comunes (5) difícils d'atribuir amb certesa a un medicament fora d'un assaig controlat o un metanàlisi. Els beneficis solen ésser més concrets i objectius, però tampoc són fàcils d'avaluar. Hi ha un important biaix d'observació. Es recorden i comuniquen els resultats favorables, i s'ignoren o

obliden els resultats negatius. A més, quan parlem d'eficàcia hem de recordar que rarament és del cent per cent. En molts tractaments l'eficàcia d'un medicament només dobla la del placebo, i molt sovint menys de la meitat dels pacients tractats se'n beneficien (6).

També cal recordar que dins d'un mateix grup terapèutic, per exemple els IECA o les estatines, els fàrmacs que es van introduint no necessàriament per ésser els últims seran més segurs i eficaços que els anteriors. La legislació vigent, tant l'europea com l'espanyola, no exigeix que es demostri un valor terapèutic afegit per obtenir l'autorització d'un nou medicament. Les agències reguladores només exigeixen evidència clínica de seguretat i eficàcia, però no demanen una avaluació clínica comparativa que demostri una superioritat en relació als tractaments de referència ja disponibles. Sovint pot passar que un fàrmac nou, per manca d'estudis clínics, no tingui aprovades totes les indicacions que tenen autoritzades els caps de sèrie. És possible en aquests casos que el metge faci innecessariament una prescripció per una indicació no autoritzada, augmentant també els riscos del malalt al prescriure un medicament pel que hi ha insuficient experiència clínica en aquella indicació.

Però el metge dia a dia disposa d'una informació científica més extensa, els resultats dels assaigs clínics es coneixen on-line, proliferen les reunions i congressos, les societats científiques elaboren guies d'actuació mèdica adaptades als últims coneixements, i l'Administració es pot retardar en l'actualització de les fitxes tècniques. Aquest retard també pot ser degut a que els laboratoris farmacèutics no estiguin interessats en assumir el cost de l'aprovació d'una nova indicació d'abast limitat i que està ja més o menys coberta per l'ús compassiu. Està ben documentat que la utilització de medicaments en indicacions no autoritzades està molt generalitzada però distribuïda irregularment, ja que en algunes especialitats es dóna amb una prevalença molt més elevada (7). En aquest sentit podem destacar especialitats com pediatria, psiquiatria o oncologia. Als factors abans esmentats hi podem afegir característiques d'aquestes especialitats que expliquen aquestes desviacions.

Molts medicaments es comercialitzen sense haver fet assaigs clínics en grups especials de població, com nens, dones embarassades o vells. La fitxa tècnica aleshores no en parla o sovint diu que la seva eficàcia i seguretat no ha estat demostrada en aquests grups. Això explica, per exemple, que en la Unió Europea prop d'un 50% dels medicaments utilitzats en clíniques pediàtriques només han sigut avaluats en adults, i no sempre per la mateixa indicació (8).

Però cal tenir en compte que en la seva resposta als fàrmacs un nen no pot ésser considerat com una copia reduïda d'un adult. Com il·lustració d'aquest punt considerem el debat actual sobre la utilització de les estatines pel control de les xifres de colesterol en nens (9). D'entrada ja és problemàtic fixar límits de xifres plasmàtiques de colesterol segons l'edat. A més la majoria d'estudis en nens s'han fet només en casos d'hipercolesterolèmia familiar. Hi ha fàrmacs que tan sols expressen la seva toxicitat en períodes de desenvolupament. Recordem els efectes nocius de les tetraciclines en dents en formació, la síndrome grisa per cloramfenicol, o més recentment la inducció de conductes suïcides en nens i adolescents per antidepressius ISRS. ¿Podem estar segurs, amb els coneixements actuals, que una inhibició crònica de la síntesi de colesterol no produirà efectes adversos en el desenvolupament d'un òrgan tan ric en lípids com el sistema nerviós central? Recordem la retirada del triparanol, un potent inhibidor de la síntesi de colesterol quan es va descobrir la seva capacitat per produir cataractes en animals d'experimentació, un efecte que no s'havia descrit en homes adults.

Dins de l'EMEA hi ha un comitè pediàtric que ha identificat àrees terapèutiques en les que són necessaris estudis clínics amb certs medicaments per aprovar la seva utilització pediàtrica (10, 11). També hi ha experts que creuen que en alguns casos l'evidència científica obtinguda pot ésser suficient per a autoritzar certes indicacions infantils sense necessitat de fer costosos assaigs clínics en poblacions infantils (12). Però penso que en tractaments crònics només l'evidència basada en assaigs clínics controlats i aleatoritzats pot ésser suficient.

En psiquiatria s'ha definit una llista de nombrosos trastorns mentals basant-se en la presentació i evolució d'una sèrie de signes i símptomes que en una majoria de casos no es poden corroborar per tests diagnòstics objectivables. Els assaigs clínics s'estructuren en criteris d'inclusió basats en entitats nosològiques descrites amb aquests criteris en el manual de diagnòstic DMS-IV, i en funció d'aquest assaigs s'aproven les indicacions. Però en la pràctica clínica els malalts tot sovint no encaixen perfectament en aquestes definicions i es fa una terapèutica més basada en símptomes transversals que en entitats nosològiques definides.

En quimioteràpia oncològica, tothom, metges i malalts, són conscients dels nombrosos efectes adversos de la medicació, però la gravetat de la patologia fa acceptar riscos elevats. La varietat de formes clíniques i localitzacions, l'accelerada introducció de nous fàrmacs, i la freqüent associació de dos o més fàrmacs, es tradueix en una falta d'assaigs clínics per moltes possibles indicacions. Per totes aquestes raons hi ha un alt percentatge de prescripció en indicacions no autoritzades, si bé és cert que en molt casos es fan dins de nombrosos assaigs clínics, de mostra reduïda, promoguts per investigadors clínics i societats científiques.

En la pràctica els tràmits administratius per prescriure els medicaments en indicacions no autoritzades (ús compassiu) moltes vegades s'ometen, en especial en els casos de medicaments comercialitzats i autoritzats per una altra indicació o grup de població. És una situació irregular que comporta un risc pel metge (responsabilitat legal), un risc pel malalt (eficàcia i seguretat poc coneguda) i que no contribueix al progrés terapèutic (els possibles efectes beneficiosos o adversos no són adequadament valorats ni integrats en el coneixement general).

L'Administració ha estat conscient d'aquesta situació i ha elaborat un projecte de Reial Decret que ha sotmès a debat entre diversos estaments professionals. La nova normativa, que sembla que es publicarà aviat, busca alleugerar i agilitzar els tràmits necessaris per l'ús compassiu dels medicaments. Distingirà tres grups de fàrmacs. Primer, els que estan comercialitzats a algun país estranger però no a Espanya. Segon, els que estan en fase d'investigació clínica, i tercer, els comercialitzats a Espanya que es volen utilitzar en condicions diferents de les que figuren a la seva fitxa tècnica (off-label). Les modificacions proposades volen per una banda facilitar l'accés dels malalts a fàrmacs en investigació, i no registrats encara, que aportin una millora terapèutica substancial, i per altra banda facilitar als metges la prescripció en indicacions no autoritzades de medicaments comercialitzats. Un dels aspectes de la legislació actual que més dificulta l'ús compassiu és que es necessita una autorització específica per a cada malalt tractat. En el nou decret s'estableix que l'AEMPS podrà aprovar un protocol de tractament presentat pel promotor o per la Comissió de Farmàcia del Centre d'acord amb l'evidència coneguda sobre possibles riscos i beneficis. Si l'AEMPS aprova el protocol i el malalt s'ajusta als criteris d'inclusió, l'autorització serà un simple tràmit administratiu per part del promotor o del centre. El promotor o el centre estaran obligats a comunicar a l'AEMPS qualsevol reacció adversa atribuïble al medicament. Així l'Administració delega l'autorització individual del tractament, conservant la seva responsabilitat de vetllar per la salut dels pacients. Sembla un esforç ben orientat, que ha de facilitar el progrés terapèutic protegint al mateix temps als malalts de riscos injustificats.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178 de 27-7-2006
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33 de 7-2-2004
3. Mascaró JM. L'Agulla de la balança. Consideracions sobre l'equació risc-benefici a la medicina. Rev Reial Acad Med Catalunya 2007; 22(2):49
4. Forn X. El punt de vista del farmacòleg: de la terapèutica basada en l'evidència a la terapèutica individualitzada. Rev Reial Acad Med Catalunya 2007; 22(2):53-58
5. Malalties possiblement produïdes per medicaments. Butlletí Groc 1997; 10(4):16
6. Avaluació de l'eficàcia dels tractaments. Butlletí Groc 2008; 21(3):9-12
7. Madridejos R, Catalán A. Utilització de medicaments en indicacions no autoritzades. Butlletí d'informació terapèutica 2004; 16(4):15-18
8. Conroy S, Choonara L, Impicciatore P. Survey of unlicensed and off-label drug use in paedriatics wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. BMJ 2000; 320:79-82.
9. Cannioto Z, Tamburlini G, Marchetti F. Statins for children? A word of caution. Europ J Clin Pharmacol 2009; 65:217-218.
10. Bosch X. Europe follows U.S. in testing drugs for children. Science 2005; 309:1799
11. Klassen TP, Hartling L, Craig JC, Offringa M. Children are not just small adults: the urgent need for high-quality trial evidence in children. PLoS Medicine 2008;5:1180-1182.
12. Tafuri G, Trotta F, Leufkens HGM, Martini N, Sagliocca L, Traversa G. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? Europ J Clin Pharmacol 2009; 65:209-216.

Col·loqui: L'ús dels medicaments per indicacions no aprovades

LLIBERTAT O VIGILÀNCIA DE LES PRESCRIPCIONS DEL METGE

Jordi Carbonell i Abelló
Cap Servei Reumatologia Hospital de Mar-IMAS

L'ús de fàrmacs en indicacions no aprovades es produeix en situacions clíniques on no hi ha evidència certa d'efectivitat d'altres fàrmacs o quan per alguna raó, toxicitat o al·lèrgia, no podem utilitzar els indicats. Aquesta manca d'evidència certa d'eficàcia es produeix en complicacions greus de patologies amb tractaments definits y en patologies, a vegades comuns, que no tenen fàrmacs que hagin mostrat eficàcia de forma sòlida y sense controvèrsies.

Hi ha situacions clíniques on els professionals ens plategem l'ús "of label" de fàrmacs disponibles al mercat però amb indicacions diferents. Són situacions comuns on s'utilitzen les seves accions genèriques (immunitat, inflamació, dolor, estat d'ànim, etc) amb l'objectiu de guarir o pal·liar els problemes clínics dels pacients. Amb aquest objectiu utilitzem guies, recomanacions, documents de consens i sempre l'experiència personal filtra les decisions. Al prendre les decisions, tenim en compte la disponibilitat, el risc, la preferència del pacient i, de manera més recent ja interioritzada, altres factors.

Dins d'aquest "altres" factors avaluem la dimensió econòmica de les nostres decisions. Encara que el missatge ha estat sempre: "pel pacient el que calgui", avui estem còmodes amb la realitat: "pel pacient el que li sigui útil" entenent que significa que hi hagin proves evidents d'eficàcia. Avui entenem que operen també altres elements econòmics relacionats amb la sostenibilitat del sistema públic i la seva equitat, que ens obliguen a reflexionar amb criteris d'eficiència, i fins a tot a comparar el cost incremental d'una intervenció relacionada amb l'augment de qualitat de vida que indueix.

Aquests factors han estat progressivament assumits pels professionals. Hem après a sentir-nos confortables també dins d'aquests àmbits de decisions, ja que hem participat individual o col·lectivament en aquests processos d'autoregulació professionals. A mida que els hem anat incorporant, ens hem assegurat que no tenien repercussions negatives pels nostres pacients.

El meu perfil professional com a reumatòleg és especial. Cal conèixer-lo per entendre què hi ha darrera les opinions. Porto 34 anys exercint feina d'atenció directa a pacients sense interrupció. Els darrers 16 anys he realitzat pràctica privada de la professió a temps parcial. He exercit com a Director Mèdic d'un grup d'hospitals durant sis anys, he presidit una societat científica d'àmbit espanyol i català. He estat membre de la Junta cel COMB. Fa uns 20 anys que dirigeixo un Servei de Reumatologia docent i, com tots els aquí present, moltes i moltes altres coses.

Tot això significa que el meu procés personal d'interiorització de les transformacions professionals ha estat molt intens ja que he participat molt activament en totes elles. Així en el tema de l'ús del fàrmacs diria que els prescric, autoritzo o no el seu ús dins del meu servei i l'hospital, assessoro en el disseny dels seus estudis pre-autorització i en assaigs que vigilen el seu ús, eficàcia, eficiència i efectes adversos.

Avui crec que hem d'ajustar-nos molt a les indicacions aprovades en l'ús dels fàrmacs sempre que existeixi evidència i consens. Dins la meva feina hi ha consens sovint i no sempre evidència suficient. Les proves d'eficàcia dels tractaments en algunes malalties no van més enllà de casos publicats aïllats, no sempre amb experiències superposables per rangs d'edat, etnicitat i/o comorbiditats.

Voldria especificar quan utilitzem fàrmacs en indicacions no aprovades:

1.- Casos d'uveïtis que no responen a corticoides. Utilitzem molt esporàdicament anti-TNF
2.- Algunes vasculitis cortico-sensibles com el Takayasu. Anti-TNF
3.- Algunes artropaties inflamatòries cròniques com algun Reiter. Anti-TNF
4.- Alguna miopatia inflamatòria. Anti-TNF
5.- Alguna complicació orgànica del LES. Rituximab, Micofenolat, etc.
6.- Distròfia Simpàtica Reflexa. Bifosfonats
7.- Fibromialgia. Gabapentina, Pregabalina, Duloxetina, etc
8.- Gonartrosi i altra patologia degenerativa. Sulfat de Glucosamina, Condroitin sulfat, Ac Hialurònic, Sinoviortesis, etc
9.- En patologies molt infrecuents en les que es diosposa de poca experiència acumulada (SAPHO, etc)

Es produeix encara l'ús de fàrmacs d'eficàcia clarament negativa en indicacions comuns. Se n'atribueix efecte placebo d'utilitat clínica en situacions orfes de tractament. Aquest ús pensen que s'ha d'abandonar i no els utilitzem, Pensem que és millor explicar clarament la situació al pacient i no entretenir-lo en el món de la medicina màgica, fent-li entendre la història natural del seu problema i quines eines li poden ser útils per a lluitar per la seva salut i/o qualitat de vida.

Ens trobem que ocasionalment hem d'utilitzar medicació d'ús compassiu, moment en el que seguim sempre el camins oficials que marca la institució i la llei. És a dir autorització del pacient, del centre i del ministeri. Aquest camí burocràtic requereix el seu temps i s'ha de preveure per a ser factible. No sempre és així.

La situació més comú es la de la utilització de fàrmacs a través d'escletxes raonables, com és en el cas de la Fibromialgia que és una entitat comú orfe d'indicacions, fent servir fàrmacs autoritzats pel dolor, l'ansietat i la depressió, que en són queixes comuns.

En el cas de la Distròfia Reflexa, complicació freqüent de fractures i sovint d'aparició no explicable, utilitzem els bifosfonats sense que hi hagi un consens ben establert i tractant l'alteració del remodelatge ossi.

En el cas de problemes de salut de gran prevalença, com l'artrosi, ens adherim a les guies europees però amb divergències amb les autoritats sanitàries. Així les autoritats no reconeixen l'acció condroprotectora dels fàrmacs i si, la seva indicació simptomàtica.

El desacord entre societats científiques i autoritats sanitàries no és un fenomen extraordinari i provoca conflictes. En aquest cas el desacord es centra en la seva utilització en patologies molt comuns com la hipertensió, les dislipèmies i la condroprotecció entre d'altres. Els especialistes contra els metges de família que, esperonats pels seus contractadors , centren la seva prescripció en els fàrmacs d'eficàcia provada que no els penalitzen econòmicament en les seves DPO. Aquí podríem dir que entren en conflicte la medicina que, amb o sense pressions industrials, treballa a la punta del coneixement amb la que, esperonada per raons econòmiques i de sostenibilitat del sistema, es centra en les evidències fàrmaco-econòmiques o d'eficiència. Aquestes dades només es disposen anys després de la introducció dels fàrmacs.

Pel meu perfil professional sempre m'he mogut dins del grup que prova i utilitza fàrmacs nous en patologies de tota mena. Com a prescriptor he guanyat en els darrers anys eficàcia en moltes patologies que avui puc tractar molt millor que ara fa uns anys. Els nous fàrmacs que utilitzo són sovint de preu alt i risc considerable. El sistema públic em permet utilitzar-los i nosaltres ho fem seguint fil per randa les indicacions acceptades i les recomanacions de la nostra societat.

Crec que fent-ho retornem al sistema públic la confiança que ens fa i treballem per la sostenibilitat i l'equitat. Si necessito utilitzar aquests nous fàrmacs "of label" sempre demanem el consentiment del malat i l'autorització de les autoritats sense que mai ens ho hagin denegat.

Quan l'ús es produeix en aquesta darrera situació s'hauria d'implementar alguna mesura que obligués a cedir les dades d'eficàcia i toxicitat a algun centre que les recollís i analitzés. Aquestes són sempre dades experimentals que es perden i que agrupades podrien ajudar a aclarir la bondat d'aquestes utilitzacions.

Vull acabar explicant quina és la situació dins del món de la pràctica privada de la professió. És un fet que els pacients sempre demanen els fàrmacs que prescrivim als seus metges de família. Són per tant aliats nostres per necessitat mútua. He tingut amb els anys poquíssims rebutigs de la meva prescripció pels metges d'atenció primària. Crec que l'èxit es basa en: 1.- Una informació a l'equip de primària del diagnòstic i del perquè de la prescripció, 2.- Avisar al pacient de la normalitat de la possible substitució dels fàrmacs per genèrics, 3.- Conèixer la forma de treballar de l'Atenció Primària, els seus límits, objectius i problemes i 4.- El màxim respecte professional per la seva feina.

Hi ha una nova situació a la meva pràctica professional. Es produeix quan un pacient amb una artropatia o espondiloartropatia crònica s'escapa als Fàrmacs Inductors de Remissió, metotrexate i altres. Avui això significa la prescripció de fàrmacs biològics. Aquest són fàrmacs hospitalaris d'ús ambulatori. El seu preu és alt o molt alt i ens veiem obligats, en aquestes situacions a remetre el pacient a l'hospital públic de la nostra zona o confiança. L'hospital ha d'acceptar el cas, la indicació, la prescripció i el seu control posterior. La pèrdua del pacient pot operar en alguns casos retardant la prescripció correcta. Per altra banda la coexistència d'un malalt entre la pública i la privada és a vegades incòmoda pels professionals. ¿Seria raonable que des de l'entorn privat ens poguessim beneficiar del finançament públic dels fàrmacs?

Crec que en l'ús de fàrmacs d'especial preu i risc el govern hauria de tenir la certesa de la capacitat real de l'equip privat per assumir el seu ús correcte i el control òptim dels pacients. L'autoritat sanitària també podria supervisar la indicació i el seu ús. De tota manera estem parlant d'un canvi copernicà en relació a la situació actual. No crec que es prioritzi aquests canvi i per tant és poc probable que el veiem en un termini curt.

Vull concloure que en el meu ofici, amb els meus pacient i pels seus problemes de salut tinc un accés esplèndid als fàrmacs que em calen. La clau és sempre una correcta prescripció i una explicació a l'equip de primària i al pacient. ¿Que hauria de millorar? 1.- Seria bo escurçar els terminis de la medicació d'us compassiu, 2.- Recollir sempre les dades dels cassos autoritzats 3.- Promoure Guies i Recomanacions intersocietàries, amb presència de farmacòlegs clínics de les xarxes d'Atenció Primària i/o les seves societats. 4.- Avaluar el rol de la pràctica privada de la professió en l'ús de fàrmacs de preu i/o risc alts de finançament públic.

He de dir doncs que al meu parer hi ha poc conflicte real de prescripció em l'àmbit de la meva especialitat. El podem focalitzar en: 1.- Interpretació divergent de les dades dels diferents estudis que es produeix entre les especialitats, i les seves societats, i els metges d'atenció primària i els farmacòlegs clínics d'Atenció Primària, fet que té repercussions negatives sobre la confiança dels pacients i 2.- L'impossible accés als fàrmacs actius més novedosos al ser d'ús hospitalari, fet que provoca la pèrdua d'aquests pacients en l'àmbit privat de la professió i la incòmoda coexistencia dels pacients en dos espais assistencials de forma simultània.

Gràcies.

Col·loqui: L'ús dels medicaments per indicacions no aprovades

LA VISIÓ COL·LEGIAL

Josep Arimany i Manso
Director del Servei de Responsabilitat Professional del COMB

INTRODUCCIÓ

La millora de la qualitat de l'acte mèdic i la seguretat clínica del pacient han esdevingut una constant preocupació en l'última dècada. Avui en dia s'han posat en marxa programes de prevenció de riscos, i guies de seguretat i pràctica clínica.

La relació metge-malalt, l'acte mèdic i l'acció de prescriure un medicament entra de ple en l'exercici professional. La relació metge-malalt s'emmarcava en una concepció paternalista (tradició hipocràtica). Aquesta medicina es basava en un principi de beneficència. La paraula malalt prové del llatí "*infirmus*" que significa sense fermesa, dèbil. En els últims anys el principi de beneficència ha estat substituït pel principi d'autonomia i s'ha donant importància cabdal a la informació que el metge facilita al pacient sobre el seu procés. La promulgació de la Llei General de Sanitat de l'any 1986[1] que desenvolupa l'art. 43 de la Constitució Espanyola[2] i que posteriorment ha donat lloc a diverses legislacions, com la Llei 41/2002 de Autonomía del Paciente i Documentación Clínica[3], que reflecteix aquesta obligació del metge a informar al pacient, el Reial Decret 223/2004 en que es regula l'assaig clínic amb medicaments[4] i la Llei 29/2006 del Medicament[5], entre altres.

Per tant en aquest escenari en el que la medicina cada cop és més complexa la responsabilitat professional mèdica és de permanent actualitat. A l'efecte, hi ha una sèrie de conceptes que convé clarificar. Etimològicament, la paraula "*malpraxis"* significa mala pràctica *"malpractice".* És a dir, quan l'exercici de la medicina no s'ajusta a allò que en el llenguatge jurídic s'anomena com *lex-artis* i que la doctrina anglosaxona denomina "*standard of care*", com a sinònim de tècnica correcta. La *lex-artis ad-hoc* constitueix el criteri per valorar la correcció de l'acte mèdic concret, realitzat pel metge en el seu exercici. Avui en dia els juristes defineixen un acte o intervenció mèdica com a correcte, si està mèdicament indicada, si s'ha realitzat d'acord a la *lex-artis* i si ha existit una informació correcta i específica pel pacient, que es materialitza en alguns casos en la formalització del document de consentiment informat (DCI).[6-7]

La comercialització d'un medicament implica necessàriament l'autorització per part dels anomenats organismes reguladors (FDA Americana, EMEA Europea o l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris).

En aquest sentit, la prescripció de medicaments per a indicacions no autoritzades (Off-label) o el seu ús en condicions diferents de les permeses és una preocupació constant de totes les administracions sanitàries, per això la legislació actual és clara i prohibeix que les companyies farmacèutiques promocionin els medicaments en indicacions no autoritzades i en aquest sentit, el propi comitè deontològic de Farmaindustria persegueix i sanciona possibles actuacions il·legals.

La Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris[5] contempla la possibilitat de prescripció i aplicació de medicaments no autoritzats, a pacients no inclosos en un assaig clínic, amb la finalitat d'atendre com ús compassiu necessitats especials de tractaments en situacions clíniques de pacients concrets. Però aquesta possibilitat, actualment passa per la necessària autorització administrativa que haurà de sol·licitar-se cas per cas, i que a més es contempla normativament com a excepcional.

El procediment de prescripció i aplicació de medicaments per a indicacions no autoritzades, és conegut a la nostra pràctica i a la nostra legislació, com "ús compassiu", expressió que prové de la traducció literal de l'anglès "*compassionate exemption"*, i que sovint pot portar a la confusió, ja que pot induir a pensar que fa referència a un tractament pal·liatiu o placebo, quan en realitat, si bé es un procediment restringit a casos excepcionals, s'utilitza per al tractament de determinades malalties per a les que no hi ha tractament alternatiu eficaç, i per tant, hem de partir de que la seva finalitat lluny de ser compassiva és terapèutica.

I. DEFINICIONS

a) Off-label: És la prescripció d'un medicament per a una malaltia, símptoma i/o subgrup d'edat que no figura expressament inclòs en la fitxa tècnica del producte en el seu apartat d'indicacions.[8]

b) Fitxa tècnica o resum de les característiques del producte: És el document oficial d'un medicament, aprovat i revisat per l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (o l'Agència Europea de Medicaments), en el que es recullen les indicacions terapèutiques i les condicions d'ús. Conté a més la informació científica essencial sobre l'especialitat farmacèutica, d'acord amb els estudis que avalen la seva autorització. És el document destinat al professional sanitari (el prospecte l'és per al pacient) que té implicacions legals en el que respecta a la prescripció mèdica.[9]

c) Prospecte: És un document informatiu que acompanya el medicament i que s'elabora d'acord amb el contingut de la fitxa tècnica i proporciona als pacients informació suficient sobre la denominació del principi actiu, identificació del medicament i el seu titular i instruccions per a la seva administració, ús i conservació, així com sobre els efectes adversos, interaccions, contraindicacions

amb el fi de promoure el seu ús correcte i l'observança del tractament prescrit, així com les mesures a adoptar en cas d'intoxicació.[5]

d) Ús compassiu de medicaments: La legislació ho defineix de la següent manera:[4]

1. S'entén per ús compassiu de medicaments la utilització en pacients aïllats i al marge d'un assaig clínic de medicaments en investigació, incloses especialitats farmacèutiques per a indicacions o condicions d'ús diferents de les autoritzades, quan el metge sota la seva exclusiva responsabilitat consideri indispensable la seva utilització.

2. Per a utilitzar un medicament sota les condicions d'ús compassiu es requerirà el consentiment informat del pacient o del seu representant legal, un informe clínic en el que el metge justifiqui la necessitat d'aquest tractament, la conformitat del director del centre on s'apliqui el tractament i l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

3. El metge responsable comunicarà a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris els resultats del tractament, així com les sospites de reaccions adverses que puguin ser degudes a aquest tractament.

En la mateixa línea es troba definit l'ús compassiu en el projecte de Real Decret pel que es regula la disponibilitat de medicament en situacions especials, al que es preveu també l'ús compassiu de medicaments en investigació per a pacients que no puguin formar part d'un assaig clínic, així com l'accés a medicaments no comercialitzats a Espanya, si bé sembla que es modificarà el procediment d'accés per a agilitzar-lo.

- També la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de Garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris[5], fa les següents definicions:

e) Medicament d'ús humà: Tota substància o combinació de substancies que es presenti com posseïdora de propietats per al tractament o prevenció de malalties en sers humans o que pugui utilitzar-se en sers humans o administrar-se a sers humans amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic mèdic. (Títol II – Capítol I; Art. 8)

f) Medicament en investigació: Forma farmacèutica d'un principi actiu o placebo, que s'investiga o s'utilitza com referència en un assaig clínic, inclosos els productes amb autorització quan s'utilitzin o combinin (en la formulació o en l'envàs) de forma diferent a l'autoritzada, o quan s'utilitzin per a tractar una indicació no autoritzada, o per a obtenir més informació sobre un ús autoritzat. (Títol II – Capítol I; Art. 8)

g) Recepta mèdica i prescripció hospitalària: La recepta mèdica, pública o privada, i l'ordre hospitalària de dispensació, són els documents que asseguren la instauració d'un tractament amb medicaments per instrucció d'un metge o un odontòleg, únics professionals amb facultat per ordenar les prescripcions de medicaments.

La recepta mèdica serà vàlida en tot el territori nacional i s'editarà en la llengua oficial de l'Estat i en les respectives llengües cooficials en les Comunitats Autònomes que disposin d'elles.

Les receptes mèdiques i ordres hospitalàries de dispensació haurien de contenir les dades bàsiques d'identificació de prescriptor, pacient i medicaments. (Títol VI – Capítol I; Art. 77)

h) Farmacovigilància: La farmacovigilància és l'activitat de salut pública que té per objectiu la identificació, quantificació, avaluació i prevenció dels riscos de l'ús dels medicaments un cop comercialitzats, permetent així el seguiment dels possibles efectes adversos dels mateixos. (Capítol VI – Art. 53)

i) Legislació: La Llei 29/2006, també coneguda com Llei del Medicament[5] en la seva exposició de motius informa que la prestació farmacèutica compren els medicaments i els productes sanitaris.

Així mateix indica que el metge és una figura central en les estratègies d'impuls de la qualitat en la prestació farmacèutica atès el paper que se li atribueix en la cura de la salut del pacient i, per tant, en la prevenció i el diagnòstic de la malaltia, així com en la prescripció, en el seu cas, de tractament amb medicaments.

També **la Llei 44/2003, de 21 de novembre, d'Ordenació de les Professions Sanitàries**, en el Títol I – Art. 6 indica que correspon al metge la indicació i realització de les activitats dirigides a la promoció i manteniment de la salut, a la prevenció de les malalties i al diagnòstic, tractament, terapèutica i rehabilitació dels pacients, així com a l'enjudiciament i pronòstic dels processos objecte d'atenció.[10]

Malgrat que els medicaments han contribuït decisivament a la millora de l'esperança i a l'augment de la qualitat de vida, en ocasions plantegen problemes d'efectivitat i de seguretat que han de ser coneguts pels professionals pel que cobra especial rellevància el protagonisme que aquesta Llei atorga al sistema espanyol de farmacovigilància del Sistema Nacional de Salut, amb un enfocament més innovador, que incorpora el concepte de farmacoepidemiologia i gestió dels riscos, i la garantia de seguiment continuat del balanç benefici/risc dels medicaments autoritzats.

En l'apartat VIII de l'exposició de motius i en relació a la recepta mèdica, destaca la previsió que conté la Llei, que atribueix al metge u odontòleg en exclusiva la facultat de prescriure medicaments, tendent a eradicar pràctiques no desitjables. Així la recepta mèdica es configura com una autèntica garantia de servei professional per al pacient, per la qual cosa el farmacèutic dispensarà amb recepta aquells medicaments que la requereixin i no podrà prescriure per sí mateix un medicament que precisi de recepta mèdica.

D'altra banda la Llei 29/2006[5], en el Capítol VI sobre les garanties de seguiment de la relació benefici/risc en els medicaments, informa que els (metges) professionals sanitaris tenen el deure de comunicar amb celeritat als òrgans competents en matèria de farmacovigilància de cada Comunitat Autònoma les sospites de reaccions adverses de les que tinguin coneixement i que puguin haver estat causades per medicaments.

També indica que el Sistema Espanyol de Farmacovigilància, que és coordinat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, integra les activitats que les Administracions sanitàries realitzen de manera permanent i continuada per recollir, elaborar i, en el seu cas, processar tota la informació útil per a la supervisió de medicaments i, en particular, la informació sobre reaccions adverses als medicaments, així com per a la realització de quants estudis es considerin necessaris per avaluar la seguretat dels medicaments.

La Llei també estableix en el Títol II, Capítol I; Art. 7, els medicaments reconeguts per aquesta i les seves classes.

Els medicaments reconeguts són:

1. Els medicaments d'ús humà i d'ús veterinari elaborats industrialment o en la fabricació del qual intervingui un procés industrial.

2. Les formules magistrals.

3. Els preparats oficinals.

4. Els medicaments especials previstos en aquesta Llei.

Finalment també informa que correspon a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, resoldre sobre l'atribució de la condició de medicament.

Alhora la Llei 41/2002, de 14 de novembre, bàsica reguladora de l'autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria de informació i documentació clínica[3] en el Capítol I – Principis generals, Art. 2 Principis bàsics informa entre altres:

1. Tota actuació en l'àmbit de la sanitat requereix, amb caràcter general, el previ consentiment dels pacients o usuaris. El consentiment, que s'ha d'obtenir després de que el pacient rebi una informació adequada, es farà per escrit en els supòsits previstos en la Llei.

2. El pacient o usuari té dret a decidir lliurement, després de rebre la informació adequada, entre les opcions clíniques disponibles.

3. Tot professional que intervingui en l'activitat assistencial està obligat no sols a la correcta prestació de les seves tècniques, sinó al compliment dels deures d'informació i de documentació clínica, i al respecte de les decisions adoptades lliurement i voluntàriament pel pacient.

II. QUESTIONS MÈDICO-LEGALS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ DE MEDICAMENTS.

Com ja s'ha dit abans la legislació bàsica sobre medicaments en el nostre país és la Llei 29/2006 – Llei del Medicament[5], que regula tots els aspectes relacionats amb la fabricació, elaboració, control de qualitat, preus, informació, publicitat, importació, exportació, prescripció, autoritzacions, registres i altres activitats o competències que tinguin a veure amb els medicaments.

A més d'aquesta Llei bàsica sobre el maneig de fàrmacs, fem referència al Reial Decret 223/2004 de 6 de febrer, pel que es regulen els assaigs clínics amb medicaments[4], donat en aquest text legal, a més de regular aquest tipus d'investigacions científiques, atribueix a l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris, la competència per autoritzar l'ús de medicaments sense autorització per a ser comercialitzats, en casos individuals per raons terapèutiques.

Per administrar un medicament a un pacient, només hi ha quatre maneres de fer-ho:[11]

1. Com medicament autoritzat (especialitats farmacèutiques registrades).

2. Com medicament en fase d'investigació clínica (qualificat com a tal per l'Administració, i limitat al marc d'assaig clínic concret i autoritzat).

3. Com medicament estranger (medicament legalment comercialitzat en altres països, imprescindibles i autoritzats pel Ministeri).

4. Com medicament d'ús compassiu quan ho indiqui un especialista hospitalari, a un pacient en el que no existeixi altres alternatives terapèutiques o ja s'hagin esgotat i es consideri indispensable la seva utilització.

III. PERQUÈ LA PRESCRIPCIÓ OFF-LABEL?

Els factors que afavoreixen l'ús de medicaments en condicions diferents de les que es van establir en el moment de la seva comercialització poden ser entre altres: el desconeixement del metge de les indicacions autoritzades, la burocràcia a l'hora de demanar l'ús compassiu, l'inexistència d'altres alternatives en pacients terminals, la publicitat i promoció dels medicaments, el poc interès de la indústria farmacèutica en investigar certes patologies poc freqüents o en grups determinats de població (infants, embarassades) o l'elevat rebuig dels pacients a participar en assaigs clínics controlats fet que condueix a una manca de dades i a un elevat grau d'incertesa.[12]

La prescripció Off-label s'ha justificat alhora per diversos motius. En primer lloc, el seu ús creatiu i flexible, pot conduir al descobriment de noves i importants indicacions. Per exemple a USA els bloquejants-B foren inicialment aprovats per al tractament de la hipertensió, però posteriorment es trobà que era beneficiós per al tractament de la insuficiència cardíaca. En segon lloc, la prescripció Off-label ha estat considerada com essencial en camps com la pediatria i per últim, pot evitar un procés llarg i costós de modificació d'etiquetat d'un medicament.[13]

S'ha de destacar la manca d'alternatives terapèutiques, degut a l'escassa investigació, en determinats grups de pacients, com nens i embarassades.

L'ús de medicaments en indicacions i condicions d'ús diferents a les autoritzades constitueix una pràctica molt habitual més a nivell hospitalari i en determinades especialitats mèdiques, com pediatria, oncologia, psiquiatria, ginecologia, cures pal·liatives, entre altres.

Així, estudis recents en població pediàtrica revelen xifres de fins un 48% de prescripcions hospitalàries en indicacions no aprovades, mentre que a nivell extrahospitalari (consultes externes i atenció primària) no superen el 17%. Les xifres de prescripcions fora de les condicions de la fitxa tècnica (off-label) són, generalment, superiors.[14-15]

En adults i en atenció primària, encara que la informació publicada és més escassa, també es produeixen aquestes irregularitats que, en alguns casos, han portat a registrar noves indicacions.

IV. RESPONSABILITAT SOBRE LA PRESCRIPCIÓ.

La utilització de la prescripció Off-label, si bé es contempla a la nostra legislació com un procediment restringit a situacions excepcionals, en la pràctica clínica aquest procediment és molt més habitual del que es pensa. En els casos que es consideri adequat realitzar-ho, el marc legal el regula com d'ús compassiu. El metge ha de tenir en compte que al prescriure és el responsable de l'elecció del medicament, dosi i pauta per a cada pacient concret. Aquesta decisió ha de ser realitzada en base a la informació científica disponible.

La pràctica de prescriure medicaments fora de les condicions d'ús autoritzades pot comportar beneficis, però també riscos, a vegades molt importants per al pacient. En l'actualitat, les demandes judicials per errors mèdics, contra els professionals i les institucions sanitàries, són cada cop més freqüents, pel que cal recordar que l'ús de medicaments ha de realitzar-se dins de les indicacions i condicions que es contemplin a la fitxa tècnica, a excepció dels assaigs clínics i com hem dit abans, de l'ús compassiu.

La gran majoria de vegades, la prescripció de fàrmacs Off-label està justificada (algunes indicacions no autoritzades però ben documentades, noves indicacions fruit de recents investigacions, indicacions per a infants o ancians, embaràs, alletament on no es realitza recerca i no hi ha alternativa) i cal recordar la necessitat de considerar la relació risc-benefici en cada cas així com que caldrà informar als pacients i sol·licitar el seu consentiment informat de que es realitza un ús compassiu dels medicaments. Cal assenyalar que poden aparèixer també problemes de seguretat com és el cas dels efectes adversos.

Un metge pot utilitzar un medicament sense haver sol·licitat l'ús compassiu, però ha de tenir clar que ho fa sota la seva exclusiva responsabilitat individual, el que vol dir, que davant una presumpta demanda de responsabilitat civil o penal per part d'un pacient per un suposat dany per l'administració d'un medicament, pot ser que ni l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris, ni el laboratori fabricant, ni la institució sanitària en la que treballi el professional, entre d'altres, li donin suport.

D'altra banda, la Pòlissa de Responsabilitat Civil Professional del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya[16], informa en el seu apartat 4.2 respecte dels Riscos Exclosos en el punt 2 diu: que l'assegurança no cobreix les reclamacions produïdes per la prescripció de medicaments no reconeguts per la Llei 29/2006, de 26 de juliol, del Medicament i/o resta de normativa vigent en el moment de producció dels fets motiu de la reclamació.

La indústria farmacèutica a vegades incita als professionals sanitaris a realitzar una prescripció off-label en casos concrets. No obstant, hem de recordar que pot ser que a l'hora de responsabilitzar-se en un suposat litigi, no doni suport al metge atès la utilització del medicament que ell fabrica, s'ha utilitzat fora de les indicacions que consten a la fitxa tècnica del mateix.

V. LA PRESCRIPCIÓ I L'ÈTICA.

En la pràctica de la medicina hi ha una expressió que malgrat la seva antiguitat, està més vigent que mai, "Primum non nocere", que es podria traduir com *el primer és no fer mal.* Aquesta expressió atribuïda a Hipócrates, senta les bases del comportament mèdic, i protegeix al malalt contra les actuacions poc ètiques.

Actualment el principi de l'exercici mèdic continua sent el mateix que en l'antiguitat: el benefici del malalt. Molt sovint, el metge es troba davant d'un dilema ètic a l'utilitzar la prescripció off-label en un pacient. Ho ha de fer sempre buscant un efecte beneficiós i en una medicina basada en l'evidència i amb un suport científic que aquella substancia millorarà la patologia del pacient, malgrat que la fitxa tècnica no indiqui el seu ús en aquella malaltia.

Internacionalment existeixen diferents instruments sobre ètica que s'han anat confeccionant a mesura que la pròpia història ha fet necessari aquest tipus de "reglaments" per ajudar al metge en el seu exercici. Així a l'any 1947 van realitzar el Codi de Nüremberg[17] a conseqüència del judici als metges que havien dirigit experiments en presoners i detinguts per l'Alemanya nazi sense el seu consentiment.

Alhora la Declaració de Helsinki[18] formulada per l'Associació Mèdica Mundial el 1964 és el document internacional fonamental en el camp de l'ètica de la investigació biomèdica i és el que ha influït en les diferents legislacions i codis de conducta internacionals.

A finals dels 70, el Consell d'Organitzacions Internacionals de les Ciències de la Salut (CIOMS) en col·laboració amb l'OMS, començà a preparar unes pautes per indicar de quina manera els principis ètics establerts per la Declaració de Helsinki[18] podien ser aplicats de forma efectiva, l'última versió d'aquestes pautes són les *Pautes ètiques internacionals per a la investigació biomèdica en éssers humans*[19] de l'any 2002, que tenen l'objectiu d'aplicar principis ètics universals a la investigació biomèdica en un món multicultural, amb especial preocupació amb els principis de respecte de l'autonomia (consentiment informat) i de protecció de les persones i poblacions dependents o vulnerables.

A Catalunya, el vigent *Codi de Deontologia* del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya[20], el l'apartat sobre el Tractament diu:

Norma 45: El metge té el deure d'emprar tots els mitjans adequats al seu abast que cregui adients, dirigits a preser-

var el dret fonamental de l'ésser humà a la protecció de la salut i prestar-li tota l'assistència necessària per a la conservació o recuperació de la salut. Ha d'assegurar també la profilaxi, i ha de fer valer els seus criteris respecte a les normes individuals i col·lectives d'higiene i de prevenció.

Norma 47: El metge no emprarà procediments ni prescriurà medicines amb les quals no estigui degudament familiaritzat i que no estiguin basades en l'evidència científica o en l'eficàcia clínica, encara que el pacient hi consenti.

Per tant, donat és una pràctica habitual dels metges, és fa necessari al nostre país una regularització legal sobre aquest tipus de prescripció, per no quedar en terrenys de ningú i poder donar seguretat clínica tant al metge com al pacient.

VI. REGULARITZACIÓ PRESCRIPCIÓ OFF-LABEL.

Com ja s'ha comentat anteriorment, la prescripció Off-label és una pràctica habitual en l'exercici dels professionals. Per aquest motiu s'està realitzant un projecte de Reial Decret on es podria regularitzar aquesta pràctica.

En el Reglament (CE) 726/2004[21] del Parlament Europeu i del Consell de 31 de març del 2004, s'estableixen procediments comunitaris per a l'autorització i el control dels medicaments en éssers humans i veterinari i pel que es crea l'Agència Europea de Medicaments.

En aquest reglament s'estableix la conveniència d'un enfocament comú dels Estats membres en matèria de criteris i condicions per a l'ús compassiu de nous medicaments abans de la seva autorització, i contempla un procediment de consulta al Comitè de Medicaments d'ús Humà de l'Agència Europea de Medicaments establint la possibilitat d'elaborar protocols d'utilització amb l'objectiu de garantir l'equitat en l'accés a aquests medicaments en Europa.

En l'apartat 3 de l'Art. 24 de la Llei 29/2006[5], també s'assenyala que el Ministeri de Sanitat i Consum establirà les condicions per a la prescripció de medicaments autoritzats quan s'utilitzin en condicions diferents a les autoritzades, el que en qualsevol cas, tindrà caràcter excepcional.

Entrant en la proposta d'aquest projecte de Reial Decret trobem que en el Capítol III es parla sobre l'Accés a medicaments en condicions diferents a les autoritzades en Espanya.

L'Art. 9 informa que amb l'objectiu de facilitar al pacient un tractament per a la seva situació clínica amb un medicament en condicions diferents a les autoritzades en la seva fitxa tècnica, el metge haurà de revisar prèviament l'evidència disponible sobre els potencials beneficis i riscos de l'ús del medicament en aquestes condicions.

També que aquesta utilització tindrà caràcter excepcional. Quan l'ús d'un medicament en condicions diferents a les autoritzades es dirigeixi a un grup de pacients, s'haurà de disposar d'un protocol que reculli la documentació clínica que avali aquest ús i indiqui les condicions d'utilització.

Per últim, quan l'objectiu fonamental de la utilització d'un medicament en condicions diferents a les autoritzades sigui la investigació, aquesta pràctica haurà de considerar-se com un assaig clínic i seguir la normativa al respecte.

VII. PERSPECTIVA COL·LEGIAL

La seguretat de la prescripció i la qualitat de l'atenció del pacient és l'objectiu prioritari del COMB.

Seguint l'Art. 47 del nostre Codi Deontològic[20] en el qual es refereix a que el metge no utilitzarà procediments ni prescriurà fàrmacs amb els quals no estigui degudament familiaritzats i que no estiguin basats en l'evidència científica o en l'eficàcia clínica encara que el pacient hi consenti. Aquest article està en ple vigor en aquest debat que estem realitzant. El COMB està a favor de la llibertat de prescripció que afavoreix el malalt, però sempre complint els requisits ètics i legals.

Hem d'evitar la temptació dels criteris economicistes o mercantilistes que puguin anar en contra del benefici del pacient en la seva malaltia. També és una realitat que estem en un procés d'innovació tecnològica d'aparició de nous fàrmacs, medicaments d'origen biotecnològic (teràpia biològica) i també de l'aplicació en noves indicacions que fan que moltes vegades els costos econòmics siguin elevats i el metge ha de buscar una prescripció racional del medicament com defineix la OMS "com la prescripció de la medicació més adequada, en las dosis corresponents a cada necessitat i el menys cost possible pel pacient i per la comunitat".

No podem obviar que en la prescripció de fàrmacs en noves indicacions no autoritzades, poden aparèixer conflicte d'interessos. Per una part la indústria farmacèutica, sotmesa a una reglamentació estricta no pot influenciar ni difondre aquestes prescripcions Off-label, però que si que pot estar interessada que s'utilitzi per poder obtenir estudis i evidència científica que el fàrmac pot anar molt bé en altres indicacions que les autoritzades.

El departament de l'Escola de Medicina de Harvard, el Professor Michelle Mello publica el 9 d'abril de 2009 al NEJM[22] un interessant article sobre el conflicte d'interessos de la promoció Off-label per part de la indústria farmacèutica. La FDA en la regulació de l'ús Off-label, ha hagut de recolzar per una banda l'habilitat dels metges per prescriure d'acord amb el seu millor criteri clínic, però alhora prevenir a les Companyies Farmacèutiques que ofereixen o vagin a pràctiques de promoció de prescripció inapropiades.

Però, l'estratègia de regulació de la FDA ha anat canviant en el temps. Per exemple, aquest mes de gener passat la FDA va publicar una guia-document en el que torna a canviar el seu règim regulador permetent a les companyies farmacèutiques que distribueixin articles de revistes mèdiques que descriuen indicacions no aprovades dels seus productes.

El Professor Mello fa èmfasi en el seu article en les qüestions legals i polítiques en relació a aquesta matèria. La prevalença i el cost de la prescripció Off-label i els potencials riscos per la seguretat del pacient fa necessari una regulació adequada.

VIII. DECÀLEG ORIENTATIU.

1. És evident que la prescripció Off-label és una pràctica arrelada a l'exercici de la medicina, sí bé cal fer una ponderació de beneficis i riscos pel pacient de la seva indicació.

2. La fitxa tècnica del medicament és un document oficial que aporta informació científica destinada als professionals sanitaris.

3. El que dóna garantia de seguretat clínica i qualitat d'un medicament són les indicacions i condicions d'ús recollides a la fitxa tècnica, però hem de considerar que no és l'únic perquè moltes vegades les indicacions no estan actualitzades per la indústria farmacèutica per motius diversos.

4. Només es pot prescriure fora d'aquestes situacions en el entorn d'un assaig clínic o d'un ús compassiu.

5. La fitxa tècnica és un document important que el professional ha de conèixer i consultar abans de prescriure-ho o dispensar.

6. L'ús de medicaments fora de les condicions d'ús autoritzades pot suposar en alguns casos, un risc per als pacients (aparició d'efectes adversos) que pot constituir una font de litigis per als prescriptors, però la gran contradicció és que pot presentar-li un gran benefici per a la seva patologia.

7. El metge que prescriu medicaments fora de les condicions del seu ús autoritzat, ha d'assumir la seva responsabilitat, tenint en compte que el laboratori farmacèutic no assumirà cap responsabilitat atès que s'ha utilitzat el seu medicament fora de les condicions del seu ús.

8. La fitxa tècnica és un document oficial de referència davant els tribunals per determinar la responsabilitat professional del metge fora de les indicacions.

9. Cal la implicació en el problema de l'ús dels fàrmacs fora de les indicacions recollides en la fitxa tècnica de tots els actors participants, metges, farmacèutics, societats científiques, corporacions, autoritats sanitàries i industria farmacèutica. Perquè tota prescripció fora d'indicació estigui basada en l'evidència científica i en la majoria de casos comportin poc risc per al pacient i que tot aquest procés quedi reflectit a la història clínica.

10. Per tant, es fa imprescindible que aquesta pràctica habitual de prescripció Off-label sigui regulada per una legislació específica que doni tranquil·litat a la societat i als professionals sanitaris que la practiquen.

IX. CONCLUSIÓ

Hem de recordar, que en aquest tipus de prescripció és on es donen més conflictes ètics i legals, moltes vegades relacionades en l'equitat de l'accés a nous medicaments potencialment útils, però sense evidències (proves) concloents i en ocasions de preu molt elevat.

Per tant, considerem que pot existir en la prescripció Off-label una sèrie de conflictes d'interessos, però nosaltres com a metges sols hem de pensar en el benefici del malalt, per tant és necessari un debat i un diàleg transparent i permanent entre els representants dels metges (Corporacions i Societats) i l'Administració que ha d'anar acompanyat d'una nova regulació legal que ens donarà seguretat en l'exercici.

Seria convenient a nivell del COMB crear un document de Posició sobre la prescripció fora d'indicació.

BIBLIOGRAFIA.

1 LEY 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE Núm. 102 de 29/4/1986.

2 Constitució Espanyola – 1978;

Disponible en: http://www.boe.es/aeboe/consultas/enlaces/documentos/ConstitucionCATALAN.pdf

3 LEY 41/2002, de 14 de noviembre, bàsica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274 de 15/11/2002.

4 Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33 de 7/02/2004.

5 LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178 de 27/07/2006.

6 Dr. J. Arimany Manso. La Medicina Defensiva: un peligroso boomerang. HUMANITAS Humanidades Médicas, Tema del mes on-line – Núm. 12, Febrero 2007.

7 Dr. J. Medallo Muñiz, Dr. A. Pujol Robinat i Dr. J. Arimany Manso. Aspectos médico-legales de la responsabilidad profesional médica. Med Clin (Barc). 2006;126(4):152-6

8 Boletín Núm. 20. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Diciembre 2004.

9 Servicio de Farmacia – Ficha Técnica y condiciones de uso de los medicamentos. Dirección General de Organización de las Prestaciones Sanitarias. Gobierno del Principado de Asturias. Consejeria de Salud y Servicios Sanitarios. Núm. 2, Junio 2005.

10 LEY 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. BOE núm. 280 de 22/11/2003.

11 Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología – Editorial. Cuestiones médico-legales sobre los fármacos actualmente empleados en el tratamiento de la DMAE. Núm. 7 Julio 2006.

12 Kocs D and Fendrick AM. Effect of Off-label use of Oncology Drugs on Pharmaceutical Costs: the Rituximab Experience. Am J Manag Care 2003; 9: 393-400.

13 Muriel R. Gillick, MD – Perspective: Controlling Off-label Medication Use. Annals of Internal Medicine. 2009; 150: 344-347.

14 Conroy S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off-label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. Ann Oncol. 2003; 14 (1); 42-7.

15 Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in paediatric wards; prospective stydi. BMJ. 1998; 316 (7128): 343-5

16 Assegurança de Responsabilitat Civil Professional, subscrita pel Consell de Col·legis de Metges de Catalunya amb la Companyia asseguradora Zurich. Juliol 2008.

Disponible en: http://www.comb.cat/cat/professional/responsabilitat/polissa.asp

17 Nuremberg Doctor's Trial. The Nuremberg Code (1947). BMJ 1996; 313; 1448.

18 Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki (Finlandia) en 1964.

Disponible en: http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm

19 Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias de la Salud (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra. 2002.

Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS/pdf

20 Codi de Deontologia del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya. Aprovat l'any 1997 i actualitzat l'any 2005. Disponible en:http://www.comb.cat/cat/comb/normativa/codi_deontologic/codi_final.pdf

21 Reglamento (CE) Núm. 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. DOUE. Abril 2004. L 136/1.

22 Michelle M. Mello, J.D, Ph. D. M. Phil., David M. Studdert, LL.B., Sc.D., M.P.H., and Troyen A. Brennan, M.D., J.D., M.P.H. "Shifting Terrain in the Regulation of Off-label Promotion of Pharmaceuticals". N ENGL J MED. 360;15 – APRIL 9, 2009.

Col·loqui: L'ús dels medicaments per indicacions no aprovades

COMENTARI FINAL

Josep Maria Mascaró i Ballester

Acadèmic numerari

Avui arreu els ciutadans no estan tan protegits com vigilats. Es quasi una caça de bruixes, una nova inquisició, en la que la administració és com el Gran Germà de la novel·la "*1984*" de George Orwell que ho controlava tot. Cal reglamentació però no assetjament del metge.

A molts oficis s'usen eines (serra, destral i d'altres) extremadament útils si es fan servir correctament, però perilloses si no se saben emprar com cal. Quan parlem dels tractaments dels que es disposa en Medicina sovint es parla de *l'arsenal terapèutic* perquè els medicaments, com aquelles eines de tall, cal saber-los usar (indicacions, contraindicacions, dosis, precaucions, efectes secundaris) però gràcies a ells podem combatre malalties o símptomes i fer el que cal pel pacient.

La vigilància s'extrema fins a punts increïbles. Als Estats Units a una adolescent amb acné greu, que la desfigura física i psíquicament, li és molt mes fàcil de fer-se amb una arma de foc que amb una capsa de isotretinoina que pot curar la seva malaltia. Es el resultat d'un programa de vigilància extremada per prevenció de l'embaràs en raó de la teratogenicitat d'aquesta medicació. Es més perillós aquest medicament que una pistola ? Aquest és el resultat de la intervenció d'alguns polítics en la prevenció de riscos sanitaris.

Un exemple. Com a dermatòleg em trobo amb pacients afectes d'urticària crònica no especifica (amb mesos o anys de durada) per la que treballs seriosos mostren que poden beneficiar-se d'un tractament de pocs mesos amb metotrexat o ciclosporina, indicació no aprovada que per experiència sé que sovint és molt eficaç. Cal que li digui que vagi a la farmàcia i compri allò que no està aprovat pel seu procés ?. O que el faci anar a un hospital pels tràmits administratius de demanar l'autorització, quan a d'altres països si hi ha publicacions científiques que ho avalen el metge –que coneix des de fa dècades les precaucions amb aquests medicaments- els pot prescriure?. I podria dir el mateix amb les aftosis gegants múltiples recidivants que poden ésser controlades amb talidomida i de la que l'administració denega l'ús amb la resposta "*pot usar un altre medicament antileprós*". Si el malalt no té lepra..!!! I encara més si es tracta d'una dona, malgrat que post menopàusica, perquè ho deneguen per evitar que pugui quedar en estat.

Acabaré amb una historia d'aquestes que es conten com un acudit. A un país tropical dos amics van d'excursió, arriben a un riu i decideixen banyar-se. Com no tenen banyador ho fan despullats. Sobtadament a un d'ells una serp el mossega als genitals. Es una serp verinosa. Gràcies a la telefonia mòbil el que no ha sofert el problema truca a l'hospital i explica la historia. "*Cal portar-lo aquí ràpidament*" li diuen. "*Això no és possible, tardarem hores; puc fer alguna altre cosa ?* " pregunta. "*Si vostè no te cap ferida ni erosió a la boca pot xuclar a la ferida per extreure el verí*", li responen. Ell, a part de que no li atreu la idea, no n'està segur de tenir la mucosa bucal indemne. Es queda callat. El ferit finalment li demana "*Que t'han dit ?".* L'altre tot trist li respon "*M'han dit que vas a morir*".

Evidentment això no es més que una historia de les que es conten per riure. Però seria un exemple de la actitud defensiva nociva pel malalt. Si jo no estic a cobert de risc tant se val de no fer res.

Amb aquestes reflexions donarem per closa la sessió. S'han defensat posicions polars, extremes. Hem escoltat la discussió. I, com a tota controvèrsia, cadascú en traurà les seves conclusions sobre *L'ús dels medicaments per indicacions no aprovades: Llibertat o vigilància de les prescripcions del metge.*

El meu profund agraïment a tots els que han acceptat de participar.

Rev. R. Acad. Med. Catalunya, 2009; 24: 100-102

Ingrés d'Acadèmics numeraris (Resum del Discurs d'ingrés)

ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3: ELS ÀCIDS GRASSOS PERDUTS I, ARA RETROBATS?

Ramon Segura i Cardona
Acadèmic numerari

Els àcids grassos omega-3 pertanyen a la categoría dels àcids grassos poli-insaturats i no poden ser sintetitzats pel nostre organisme con són, per exemple, l'àcid oleic (mono-instaurat) o l'àcid palmític (saturat). Això, determina el seu caràcter de ser essencials per la salut i que sigui imprescindible ingerir-los amb la dieta. La denominació d'omega-3 ve donada perque presenten un dels seus enllaços dobles a tan sols tres carbonis de distància de l'extrem alifàtic terminal o carboni omega (ω); dintre d'aquest grup hi trobem l'àcid α-linolènic, l'àcid eicosapentaenoic, l'àcid docosahexaenoic, etc.

L'important paper dels àcids grassos omega-3 per la salut es va fer aparent a partir, sobretot, de les observacions fetes per Bang, Dyerberg i Horjen, durant l'any 1970 i anys posteriors, en un grup d'esquimals (inuits). El greix ingerit per aquest grup de població mostrava una elevada proporció d'àcids grassos del tipus omega-3 (fonamentalment àcid eicosapentaenoic $C_{20:5\ \omega\text{-}3}$) i un baix contingut en àcids grassos del tipus omega-6 (bàsicamente, àcid linoleic $C_{18:2\ \omega\text{-}6}$). Aquest tipus de perfil lipídic en la dieta dels esquimals podria explicar els baixos nivells de colesterol i, sobretot, de triglicèrids en el plasma d'aquests subjectes i la reduïda mortalitat per malaltia coronària que presentaven els individuos estudiats.

ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3 I SISTEMA CARDIOVASCULAR

Els àcids eicosapentaenoic ($C_{20:5\ \omega\text{-}3}$) i docosahexaenoic ($C_{22:6\ \omega\text{-}3}$) posseïxen una sèrie d'efectes sobre diferents paràmetres fisiològics que poden afectar al desenvolupament del procés ateroscleròtic, responsable majoritari de la malatía isquèmica miocàrdica.

Entre aquests efectes podem destacar el que tenen sobre el ***metabolisme lipoproteic***, amb una notable reducció dels valors dels triglicèrids del plasma tant en dejú com, de forma molt marcada, en el període post-prandial i un discret increment en la concentració del colesterol-HDL. Cal recordar que els nivells incrementats de triglicèrids del plasma, ja sigui a través de marcats pics de concentració o degut a un aclariment reduït, constitueixen un important factor de risc per la salut del sistema cardiovascular i poden reflectir una resistència a la insulina, condició associada a un conjunt d'alteracions metabóliques que predisposen a l'individu a la malatía coronària.

Els àcids grassos del tipus omega-3 (principalmente, l'àcid docosahexaenoic) modulen la expressió de molècules transmembrana, presents a la superficie de les cèl·lules de l'endoteli vascular i implicades en la captació dels leucòcits. Con a resultat d'aquestes accions es produeix una menor ***adhesió*** dels monòcits (o de les cèl·lules "monocitoides") sobre la superficie de l'endoteli vascular "activat" i, per tant, una reducció en la intensitat i extensió del procés inflamatori associat a l'aterosclerosi.

El desenvolupament i el creixement de la placa d'ateroma estan condicionats, en gran manera, per la quantitat de cèl·lules de múscul llis que emigren des de la capa muscular cap a l'espai subendotelial i pel grau de "desdiferenciació" i de proliferació que experimenten les mateixes. La ***proliferació de les cèl·lules de múscul llis*** de la paret vascular es redueïx, i pot arribar a ser totalment inhibida (*in vitro*) pels àcids eicosapentaenoic i docosahexaenoic, pertanyents a la familia omega-3.

Els àcids grassos de vint àtoms de carboni són els precursors d'un grup de compostos, de gran importància biològica, coneguts com eicosanoids (prostaglandines, tromboxans, leucotriens, lipoxines, etc...) la formació dels quals s'afecta marcadament per l'aspirina i altres antiinflamatoris. Amb la dieta habitual, la major part dels eicosanoids procedeixen de l'àcid araquidònic ($C_{20:4\ \omega\text{-}6}$) derivat, al seu torn, de l'àcid linoleic ingerit amb els aliments. Entre aquests eicosanoids es troba el tromboxà A_2 (TxA_2), format pels trombòcits i que es comporta com un potent vasoconstrictor i agregant plaquetar, tot el que resulta molt efectiu quan es tracta d'aturar una hemorràgia però que, en altres circumstàncies, pot afavorir la formació de trombos i, actuant de manera repetida, estimular el desenvolupament de les lesions ateromatoses.

En canvi, quan la dieta ès rica en àcids grassos del tipus omega-3, quan les cèl·lules són estimulades, s'allibera una menor proporció d'àcid araquidònic i una major quantitat d'àcid eicosapentaenoic, a partir dels quals el cicle-oxigenasa-2 (COX-2) dóna lloc a la formació d'una notable quantitat de prostaciclina de tipus PGI_3 i d'una quantitat relativamente més petita de prostaciclina PGI_2, compostos

antiagregants i vasodilatadors; per altra banda, es disminueïx la producción de tromboxà A_2 (TxA_2) i apareixen petites (gairebé nules) quantitats de tromboxà A_3 (TxA_3), vasoconstrictor i agregant plaquetar molt més feble que el tromboxà A_2. Tots aquests canvis donen lloc a l'establiment d'un ***mitjà menys procliu a la trombosi*** (tant la microtrombosi repetida, a nivell de la placa d'ateroma, com la macrotrombosi que bloqueja la llum vascular i provoca el corresponent infart).

Els àcids grassos del tipus omega-3 semblen prevenir l'aparició d'***aritmies cardíaques*** o reduir la seva gravetat. Per altra banda, els àcids grassos omega-3 poden afectar el grau de ***variabilitat de la freqüència cardíaca***, la qual està relacionada amb el risc de patir aritmies cardíaques; una baixa o petita variabilitat en la freqüència cardíaca sembla estar associada a una major mortalitat després de patir un infart de miocardi. S'ha observat un augment en el grau de variabilitat de la freqüència cardíaca en pacients que, després d'haver patit un infart agut de miocardi, van rebre 5.200 mg d´àcid eicosapentaenoic i àcid docosahexaenoic diaris, durant 12 setmanes.

Podem dir que una baixa ingesta d'àcids grassos del tipus omega-3, especialmente d'àcid eicosapentaenoic i àcid docosahexaenoic, es troba associada, com a factor independent, amb el risc de patir isquèmia miocàrdica. S'ha proposat, com indicador de l'esmentat risc, l'anomenat ***"index omega-3"*** que correspon a la suma dels percentatges d'àcid eicosapentaenoic i d'àcid docosahexaenoic presents en els fosfolípids de les membranes del eritròcits d'un determinat individu. Un índex igual o superior a 8 es troba associat amb la màxima protecció cardiovascular mentre que un índex inferior a 4 seria indicatiu d'una baixa protecció potencial enfront d'un posible infart de miocardi.

ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3 I CÀNCER

Diversos treballs de tipus experimental han posat de manifest que el consum d'àcids grassos de tipus omega-3 pot disminuir el ritme de creixement d'implants tumorals, augmentar l'eficàcia de la quimioterapia i reduir alguns del efectes indesitjables de la mateixa.

Estudis de caràcter epidemiològic indiquen que els grups de població que consumeixen grans quantitats d'àcids grassos omega-3, presents en l'oli de peix, mostren una menor incidència de càncer de mama, de pròstata i de colon que aquells que consumeixen una menor quantitat d'aquest tipus d'àcids grassos. Aquesta protecció sembla deguda probablement, a la seva capacitat per a inhibir la síntesi d'eicosanoids derivats de l'àcid araquidònic i donar lloc a la síntesi d'eicosanoids dotats de propietats més saludables que originen a una reducció en el creixement del tumor i el desenvolupament de nous vasos sanguinis i a una acceleració de la mort cel·lular per apoptosi.

Els resultats de nombrosos treballs de tipus experimental posen de manifest que els àcids grassos del tipus omega-3 poden reduir el desenvolupament metastàsic i el creixement de les cèl·lules canceroses al modificar el tipus de eicosanoids generats, reduir el grau de mitosi de les cél·lules tumorals, accelerar la mort (per apoptosi) d'aquest tipus de cèl·lules, induir la diferenciació cel·lular, suprimir l'angiogènesi i alterar el metabolisme dels estròsgens.

ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3 I SISTEMA NERVIÓS

El cervell d'una persona adulta pesa al voltant de 1200-1400 grams i està constituït per uns 100.000 milions de neurones, rodejades d'un nombre encara major de cèl·lules de glia que serveixen com elements de sustentació i mitjà de nutrició d'aquelles. Tota la massa encefàlica s'origina, durant el període de gestació, a partir d'un nombre relativament petit de cèl·lules (de l'ordre d'unes 125.000) presents en la denominada placa neural que després s'integra en el tub neural. Durant el període de gestació, el cervell humà ha de creixer a un ritme tal que cada minut es generin unes 250.000 neurones per arribar a assolir la xifra milionària que tindrà en el moment del naixement.

Després del teixit adipós, el cervell es l'òrgan que posseeïx la concentració més elevada en lípids els quals juguen un paper essencial com a components de les membranes neuronals, constituïdes per una complexa diversitat de fosfolípids, glicolípids i colesterol tots els quals contribueixen a configurar les característiques estructurals i funcionals de les corresponents cèl·lules. L'àcid docosahexaenoic, que representa del 20 al 22 % dels àcids grassos de determinats fosfolípids cerebrals, és juntament amb l'àcid araquidònic, que es troba en una proporció notablement inferior (de l'ordre del 14 %) un constituent fonamental del sistema nerviós sent especialment abundant a la substància gris, les vesícules sinàptiques i la retina.

Donat el ritme notablement ràpid que adquireix el ***desenvolupament cerebral*** durant la segona meitat de l'embaràs, i els nivells relativament elevats que manté durant el primer any de vida extrauterina, és essencial que el fetus i el nounat rebin una alimentació de la màxima qualitat per assegurar que el cervell pugui disposar dels nutrients adients, entre d'altres, dels àcids grassos poli-insaturats araquidònic (ω-6) i docosahexaenoic (ω-3). La disponibilitat d'àcid araquidònic està, pràcticament, assegurada donada la gran abundància del precursor de la sèrie, l'àcid linoleic (ω-6), en la dieta de la majoria de les dones del món occidental.

Estudis de caràcter epidemiològic posen de manifest l'existència d'una associació positiva entre la ingesta de quantitats importants de peix (ric en ácids eicosapentaenoic i docosahexaenoic) durant l'embaràs i una sèrie de beneficis, a curt termini, per al nounat (major preferència i atenció per les coses noves en el reconeixement visual) o, a llarg termini, per al nen (millor puntuació en les escales de valoració de la intel·ligència verbal i diversos aspectes del comportament). En general, l'agudesa visual, així com el quocient intel·lectual, arriben a valors més alts en els nens alimentats amb lactància materna, la qual (si la mare s'alimenta correctament) assegura

la presència de quantitats adequades d'àcid docosahexaenoic, que en aquells que segueixen un lactància artificial.

El desenvolupament motor també millora quan la disponibilitat d'àcid docosahexaenoic és adequada. Els nivells d'aquest mateix tipus d'àcids grassos (docosahexaenoic i araquidònic) presents a la sang materna i en la del cordó umbilical han mostrat tenir valor predictiu de la massa òssia en nounats a terme, sans. Així mateix, diversos treballs indiquen que la disponibilitat d'àcid docosahexaenoic durant les primeres setmanes de vida contribueix a modular la resposta immunitària del nounat.

Per altra banda, diversos estudis han posat de manifest que l'ingesta de peix, d'oli de peix o de perles contenint àcids grassos poli-insaturats de llarga cadena durant l'embaràs dóna lloca a un període de gestació lleugerament més prolongat, amb un increment marginal en el pes del nounat i amb un menor risc de part prematur.

Els àcids grassos de tipus omega-3 juguen un paper important en la ***higiene mental*** i influeixen sobre diversos processos relacionats amb algunes malaties mentals, com la depressió. La incidència i la prevalença de la depressió major ha augmentat espectacularment durant els últims seixanta anys; per altra banda, varia considerablement d'un país a un altre (a Espanya era, fa pocs anys, de l'ordre del 3.94 % [2.35 – 5.53] en els homes i del 8.92 % [6.71 – 11.12] en les dones, mentre que al Japó era del 0.35 % per als homes i del 0.46 % per a les dones.

Diferents experts en el camp de la psiquiatria i la nutrició han fet notar la relació existent entre la ingesta d'àcids grassos essencials i diversos processos implicats en aquest tipus de trastorn emocional. Alguns autors, han suggerit que el marcat increment en la incidència de depressió, i d'altres malaties de tipus neuro-psicològic, al llarg de la segona meitat del segle passat ha estat potenciat per l'elevat consum d'olis de llavors (com el de girasol, de blat de moro,...), especialmente rics en àcid linoleic (ω-6). Per altra banda, s'ha observat l'existència d'una estreta correlació negativa entre la ingesta de peix i la incidència de depressió en diversos països repartits per tota la geografia mundial.

El tractament més utilitzat en els casos de trastorn bipolar és l'administració de carbonat de liti al que s'han afegit, en els darrers anys, el valproat de liti, la carbamazepima, els bloquejants dels canals de calci, etc. Els àcids grassos de tipus omega-3 semblen tenir un efecte similar al dels estabilitzadors clínics de l'humor, com el liti o el valproat, inhibint diferents aspectes del sistemes de transmissió de senyals en determinats circuits neuronals.

Juntament amb el professor Tomás de Flores (mort ara fa un any i mig) i els Drs. Cañete, Javierre i Trepat, hem estudiat, al llarg d'un any, un grup de 80 pacients afectats de trastorn bipolar, 50 dels quals van rebre una suplementació amb àcid docosahexaenoic i àcid eicosapentaenoic. Un dels aspectes més destacats d'aquest estudi ha estat la menor freqüència de recaigudes en el grup de pacients que van rebre la suplementació (27,6 %) en comparació amb el grup que no la va rebrer (72,4 %). Els pacients que van seguir el programa de suplementació amb àcids grassos omega-3 van mostrar, ja des de les primeres setmanes del mateix, major fluïdesa cognitiva, major "claredat" mental, una millora significativa en el temps de reacció als estímuls de tipus verbal, visual, etc. i una major força muscular i de resistència a l'esforç físic i mental; en conjunt, tots els pacients van notar una millora en el "to vital". Per altra banda, l'anomenat "índex omega-3" és va situar en valors corresponents a una òptima protecció cardiovascular (per damunt de 8).

A més dels efectes indicats en els casos de depressió major o trastorn bipolar, els malalts afectats d'esquizofrènia, de demència senil o d'Alzheimer, d'esclerosi múltiple, d'esclerosi lateral amiotrófica, etc. és posible que puguin beneficiar-se també de la suplementació amb àcids grassos del tipus omega-3.

RAMON SEGURA I CARDONA

- Nascut a Hostalets de Cervera, Segarra, el 12-02-1935.
- Llicenciat en Medicina (Barcelona, 1950) i Doctor (Cadis, 1962).
- Research Associate dels "Departments of Chemistry and Biophysical Sciences", University of Houston, 1969-1971.
- Assistant Professor del "Departament of Medicina", Baylor College of Medicina, Houston (Texas), 1971-1975.
- Catedràtic de Bioquímica, UAB, 1977-1986.
- Especialista en Anàlisis Clíniques. 1979.
- Catedràtic de Fisiologia, UB, 1986-2005.
- Professor emèrit de Fisiologia. UB.
- Vicerector UAB, 1975-1978.
- Tesis doctorals dirigides: 30.
- Acadèmic corresponent: 1993.
- Acadèmic electe numerari: 12-06-2007.
- Ingrés numerari el 28-09-2008. Resposta: Dr. Manuel Cruz Hernéndez.

Ingrés d'Acadèmics corresponents

SOBRE LES DEFINICIONS DE SALUT: SALUT MENTAL I SALUT CORPORAL

Rogeli Armengol i Millans
Acadèmic corresponent

Sempre s'ha pensat que la salut es relaciona amb l'absència de malalties o trastorns. La definició que es troba en els diccionaris així ho explica. En el Diccionari de la llengua catalana tenim la següent definició de salut: *«Estat en què l'organisme, lliure de malalties, exerceix normalment totes les seves funcions»*. En el Diccionari de la llengua castellana trobem: *«Estado en que el ser orgánico ejerce normalmente todas sus funciones»*. Semblaria que la definició catalana és més completa, però en qualsevol cas en ambdues està implícita la idea relacionada amb la paraula llatina *salus* que refereix a *salvus*: enter, intacte i, per extensió, en bon estat de salut.

L'any 1946 es va produir un canvi important en la definició de salut. La Conferència Internacional de la Salut, a Nova York, va definir la salut com: *«Un estat de complet benestar físic, mental i social, i no solament l'absència d'afeccions o malalties»*, i des d'aleshores l'OMS la va adoptar.

A Catalunya, en el Xè Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana celebrat a Perpinyà el 1976, es va discutir sobre la definició de salut i es va aprovar que: *«La salut es aquella manera de viure autònoma, solidària i joiosa»*. Com es veu, es va corregir en part la definició de l'OMS i va desaparèixer l'al·lusió a la malaltia.

La coneguda publicació de 1996 del The Hastings Center de Nova York, *Els fins de la medicina*, també introdueix la idea de benestar i defineix la salut com *«l'experiència de benestar i integritat del cos i la ment»*.

Recentment, en el XVIIIè Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana celebrat a Girona a octubre de 2008, es manté la definició de Perpinyà. Però, al mateix temps, es reconeix que aquesta és una definició ideològica i s'afirma que tota possible definició de salut no pot evitar de tenir un component ideològic.

Pot ser així, però, a la vegada es deu recordar que la medicina des del Renaixement ha procurat anar-se desfent de la ideologia a l'estudiar i al definir les seves observacions i experiències fins el punt de que en l'actualitat admetem solament allò que és susceptible de prova. Seguint aquesta gloriosa estela seria millor prescindir de la ideologia sempre que es pugui. I, podem esforçar-nos en disminuir el vessant ideològic i emmotllar-se a les concepcions de la ciència. Ciència i ideologia estan relacionades, com tantes coses, però no es pot negar que es refereixen a situacions i coneixements diferents. A l'introduir ideologia introduïm complexitat i freqüentment aquesta complexitat, que podríem evitar, ens fa més difícil definir les coses i entendre'ns. Per exemple, relacionar una virtut altament recomanable com la solidaritat amb la salut podria arribar a ser un excés o un error perquè es mesclen dos nivells de la realitat, el de la moralitat i la virtut i el de la patologia que en les circumstancies habituals és millor mantenir separats.

Les anteriors definicions de salut han complicat innecessàriament allò que podia seguir essent senzill al confondre salut amb vida bona, tot i que és obvi que es tracta de situacions més o menys interrelacionades. En alguns casos es poden correspondre, però no sempre és així. ¿Perquè dir que la salut és *un estat de complet benestar*?, ¿perquè igualar o identificar allò que tothom entenia bé quan estava separat? Abans es podia dir que es pot ser summament infeliç i desgraciat gaudint de plena salut o, d'altra banda, es podia dir que tenint poca salut es pot ser o sentir-se raonablement feliç. Tots coneixem persones malaltes, discapacitades o amb menyscabaments importants que són o es senten feliços. El cas d'una persona paraplègica que se sent feliç en seria un exemple entre molts d'altres que es podrien exposar. Hi ha malalties greus que no destrueixen la bona vida d'algunes persones, però ningú diria que el que pateix un malaltia greu té salut si es manté autònom amb joia i és solidari.

Hi ha persones que, pel que sigui, tenen mala vida, freqüentment perquè espatllen allò que podria anar bé i hi ha els que tenen una vida manifestament insatisfactòria perquè són desafortunats, però no semblaria encertat considerar que aquestes persones no tenen salut. En aquests casos diem que aquestes persones són desgraciades i guardem la concepció de no saludable per la vida que posa en risc el bon funcionament del cos i de la ment, per exemple, diem que el viciós o el que erra no tracta bé el seu cos quan fuma en excés o menja massa i malament.

Si adoptem la definició de Perpinyà podríem arribar a dir que un pacient cancerós avançat que encara és autònom, té salut si és solidari i viu de manera joiosa, però aleshores es fa evident que aquesta definició presenta greus dificultats.

Si seguim amb al supòsit del malalt cancerós, la definició de l'OMS, ens lliura de les anteriors dificultats en no poder dir que aquesta persona té salut, però de la definició de l'OMS també s'originen problemes. Per exemple, no hi ha cap dubte que la gana que assola grans regions d'Àfrica origina molt patiment i mort a les persones, però és desmesurat pensar que a aquests humans els falta salut al no poder gaudir d'un *«complet benestar»*. Igual es podria dir del malestar o el patiment de les persones que viuen

sotmesos en els règims totalitaris de qualsevol signe ideològic on es sol veure l'empresonament dels dissidents com a Cuba, la tortura o l'arbitrarietat judicial. El malestar, en aquests casos, no té un remei mèdic o sanitari sinó polític. És possible suposar que algun dia s'eradicarà la mort per gana i per desnutrició de milions de criatures, però això dependrà de la bona aplicació de bons programes polítics.

Quan parlem de salut ens referim, com és obvi, a la salut corporal, però també a la dita salut mental, encara que a les malalties mentals les hauríem de considerar malalties cerebrals. En referir-nos a la salut mental, si adoptem una definició àmplia, que potser també podríem dir-ne ideològica, ens trobem immersos en una gran complexitat.

Si adoptem la definició de l'OMS, la del Hastings Center o la de Perpinyà ens podem veure obligats a entendre que una persona que no tingui cap símptoma o trastorn corporal o mental i que no sigui feliç tindrà un problema de salut, la qual cosa sembla absurda i d'aquí la gran importància de ser precisos i realistes en elaborar les definicions de les coses. Una definició de caràcter ideològic ens commina a pensar que l'infeliç o el desgraciat seria una mena de malalt. Semblaria més oportú i adequat discernir i separar ambdues situacions i reservar el terme salut per al·ludir a l'absència de malalties ben classificades.

No tindrà una bona salut qui pateixi una depressió lleu o una fòbia simple encara que el seu trastorn no sigui invalidant o no li impedeixi realitzar el seu quefer habitual. Més encara, es pot patir un lleu trastorn obsessiu compulsiu o una agorafòbia poc greu i ser feliç, però, en aquest cas, no es deu considerar que el feliç no té un trastorn de la salut, el té encara que pugui viure bé o bastant bé.

En els ambients psicoanalítics sempre s'ha relacionat salut mental i benestar, i problemes mentals i malaurança o malestar. Però, d'acord amb el que s'ha dit, aquesta equació no sempre es compleix. Freud i els psicoanalistes tradicionals o clàssics han abusat en l'ús d'aquesta simple equació o igualació entre trastorn neuròtic i mala vida i, també quan es fan iguals benestar i absència de neurosi.

És millor separar dues situacions que si bé poden anar juntes no sempre és així. És possible patir un lleu i poc invalidant trastorn corporal i sentir-se bé. És el que sol ocórrer a les persones grans i als ancians que pateixen les nafres i inconvenients de la senectut, però que malgrat tot, en molts casos, poden seguir gaudint de la vida. De la complexitat d'aquestes situacions i de les incongruències i paradoxes amb les que ens podem trobar s'explica que actualment es tendeixi a parlar menys de malaltia i, cada vegada més, de trastorn.

És clar per a tothom que una diabetis juvenil insulino dependent és una malaltia, però ¿què dir d'una benigna diabetis tipus II? La diabetis de les persones grans que pot controlar-se bé mitjançant una alimentació moderada i adequada, ¿és una malaltia? Sembla evident que si, però en ambdós casos seria millor parlar d'un trastorn del metabolisme amb independència de que aquest pugui ser més o menys greu.

Resulta desafortunat identificar salut i benestar perquè si seguim amb l'exemple de la diabetis, un pacient insulino dependent pot ser manifestament feliç i un altre sentir-se summament desgraciat. Hi ha diabètics tipus I que han tingut una vida llarga i feliç; viceversa, hi ha diabètics tipus II molt ben regulats que són malaurats. Tampoc, en aquest últim cas, sembla adequat pensar que una tal persona no gaudeix de salut mental perquè, al dir-ho així, recaiem en les imprecisions i paradoxes comentades amb anterioritat.

Potser la millor solució consistiria en parlar de trastorns, tant corporals com mentals, i reservar la noció de benestar o joia al que pròpiament significa felicitat o benestar: som afortunats i feliços quan ens sentim bé, quan gaudim de benestar. Tenir una vida bona, al meu entendre, és no patir massa i es pot tenir una vida satisfactòria si una malaltia no és manifestament invalidant o manifestament dolorosa, però no es pot dir que el que té benestar té salut. D'altra banda, parlar de trastorns té l'avantatge de que no denomina com a malaltia el que no ho és clarament o allò que encara no ho és. El que té nivells alts de colesterol evidentment no és un malalt, però és igualment evident que ho acabarà essent i en moltes ocasions de forma greu.

En l'estudi de la patologia es poden citar un gran nombre de situacions en les que no és adequat de parlar de malalties. A les persones amb diverticles intestinals, que en la majoria d'ocasions no tindran conseqüències, se les considera que tenen una variant anatòmica que en algunes circumstàncies, però no sempre, ocasionaran patologies de vegades greus. Igual pot ocórrer amb alguns aneurismes arterials poc rellevants. Com és obvi, les variants no sempre podran ser considerades alteracions. Les entendrem així quan puguin originar patologia com seria el cas dels pòlips que poden produir un càncer colo-rectal, dels diverticles o d'un aneurisma arterial important.

La vida pot ser bona o dolenta per diferents motius, però aquests motius no s'han de confondre com si tot tingués el mateix origen. Es pot ser feliç estant malalt i és molt freqüent que se sigui infeliç sense patir cap malaltia. En conseqüència, seria millor no identificar salut i benestar. Això dependrà de cada situació, de la mentalitat de les persones i del grau de patologia.

Seria recomanable que ens acostuméssim a parlar de trastorn corporal i mental i examinar, en cada cas, si aquests provoquen i en quin grau, malestar, menyscabament o desgracia. Però, no sembla adequat i recomanable parlar de salut mental o corporal quan ens sentim bé al tenir una vida autònoma, joiosa i solidària. Tampoc seria recomanable parlar de pèrdua de la salut mental quan no ens sentim feliços, no som solidaris o no gaudim d'un *«estat de complet benestar»*.

Tenir salut voldria dir no estar afectat de trastorns o malalties ben classificades, altra cosa serà, en molts casos, tenir una vida bona o gaudir d'un complet o incomplet benestar.

Per una part tenim la salut i la malaltia i, d'altra part, tenim l'exercici de la millor medicina, del que es podria dir: el bon metge ha de procurar la salut i, a la vegada, si d'ell depèn, el benestar del seu pacient.

Ingrés d'Acadèmics corresponents

EL MÓN CANVIANT DEL TRACTAMENT DEL CÀNCER DE COLL DE MATRIU

Xavier Iglesias i Guiu
Acadèmic corresponent

Com amb totes les coses de la vida, la Ginecologia Oncològica ha anat evolucionant des del segle XIX fins als nostres dies. Intentaré fer una exposició històrica del que ha sigut la Ginecologia Oncològica des que es va començar el tractament quirúrgic del càncer de coll fins al desenvolupament de la vacuna contra l´HPV (El Papiloma virus) que ara mateix ja tenim a les nostres mans. Em limitaré al càncer invasiu del coll uterí ja que seria extensíssim revisar també els diferents càncers genitals femenins i no disposo del temps suficient ni de l´espai per abarcar-los tots.

No hi havia altra solució pel càncer de coll uterí fora de la cirurgia. El primer que va fer una Histerectomia radical fou en John Clark l'any 1895, aleshores era resident al Johns Hopkins Hospital a Baltimore, Maryland. Estava molt ben assesorat per l´excelent quadre de Professors d´aquella Facultat; noms il·lustres com William Osler, Howard Kelly, William Halsted i William Welch (el del Clostridium Welchii) com immortalitza una pintura de l´any 1905 que es conserva en aquella Universitat.

El que realment va deixar establerta la Histerectomia radical va ser el Dr. Wertheim de Viena que publicà la seva experiència de 500 casos operats per ell des del 1898 fins al 1911 i és per això que parlem de la Histerectomia radical amb Limfadenectomia pélvica com l´operació de Wertheim.

El Dr. Schauta, també de Viena, pensà que es podrien disminuir les complicacions optant per la via vaginal; la radicalitat s´aconseguia tant o més que per la via abdominal amb l´avantatge d´una morbilitat menor i així va nèixer la Histerectomia radical vaginal u operació de Schauta. Hi havia, però, un inconvenient i era que no es podien extirpar els ganglis pélvics i això podia afectar al pronòstic al no poder disposar de la informació de l´estat dels ganglis limfàtics de la pelvis; això comportava l´haver d´afegir una limfadenectomia abdominal a més de l´operació per via vaginal.

Estem en una època, principis del segle XX, en que no hi havia antibiòtics, no es tenia sang disponible i per tant la morbilitat i mortalitat eren molt altes. El pèndol es decantà cap a una nova tècnica de tractament del càncer, la Ràdioteràpia i durant bastants anys, aquest tumor es tractà físicament. El ràdium s'aplicava localment i la radioteràpia externa arribava a les cadenes ganglionars pélviques. No tot eren flors i violes amb aquest tractaments ja que es presentaren moltes complicacions. Cap als anys quaranta i amb l´entrada de millors anestèsies, dels antibiòtics i dels bancs de sang, el pèndol va canviar de sentit i en Meigs, de la Facultat de Medicina de Harvard, va tornar a desempolsar la cirurgia per via abdominal amb la tècnica que coneixem com a Wertheim-Meigs que és la que s´ha anat fent fins ara. (14). Com és lògic, la cirurgia no abarcava tots els casos sinó els més inicials; tots els demés casos més avançats s´havien de tractar amb Radioteràpia.

Es evident que s´havia d´anar pensant en diagnosticar els tumors cervicals en estats inicials i molt millor en estat de precàncer; justament el Dr. George Papanicolaou (1883- 1962), va pensar que això es podria aconseguir fent un estudi citològic del coll de la matriu, cosa que permetria detectar lesions molt inicials. L´any 1920, començà a divulgar la seva tècnica que tardà anys a implantar-se i que és coneguda com la tècnica del PAP. A partir d´aquí es posava fil a l´agulla per un cribatge universal que podria acabar amb la neoplàsia. La tècnica ha salvat moltes vides, però al no haver-se practicat en totes les dones, tot i havent-se reduït el nombre de càncers no s´ha erradicat del tot.

Amb la millora de les tècniques quirúrgiques i radioteràpiques s´aconseguiren uns resultats acceptables i francament bons quan els tumors estaven localitzats al coll uterí, però poc es podia fer en aquells casos més avançats amb afectació d´estructures properes al coll i en situacions on la invasió arribava a la bufeta i/o al recte. El Dr. Brunschwig va pensar que una cirurgia ultrarradical podria curar algun d´aquests casos i dissenyà l'exenteració, que era una operació de Wewrtheim-Meigs amb l'extirpació de la bufeta de l´orina (Exenteració anterior), del recte (Exenteració posterior) o d´ambdues vísceres (Exenteració total). Els resultats no han estat excessivament bons però algunes malaltes s´han pogut curar, això sí amb el problema afegit d'haver de portar una colostomia i/o una derivació urinària. (5)

Som ja als anys 70's, la quimioteràpia havia entrat a l'armamentari del ginecòleg; el Melfalan i altres productes eren actius en els càncers epitelials de l'ovari. Es va pensar traslladar aquesta experiència als tumors avançats del coll i es feren alguns assajos. L´any 1973 vam publicar un cas fet amb la tècnica de la perfusió de quimioteràpics aillant totalment la pelvis. Es clampava l´aorta i la cava per evitar el pas dels medicaments a la part superior del cos, es canalitzaven les artèries i venes femorals que també eren clampades per evitar el pas dels productes a les cames i la sang es desviava a una màquina de circulació extracorpòrea on

s´oxigenava i on s´hi introduien les medicacions. D´aquesta manera, la pelvis, quedava aïllada,el que permetia augmentar significativament les dosis de quimioteràpics que només podien arribar a aquella zona. El cert és que els estudis anatomopatològics ens indicaven que les cèl.lules canceroses eren atacades per aquests quimioteràpics, però la complexitat de la tècnica i el fet de que en aquell moment no disposàvem de productes eficaços pels tumors epidermoids, ens va fer abandonar els estudis. (10)

Una tècnica menys complexa que la perfusió era la infusió directa de quimioteràpics mitjantçant la cateterització de les artèries hipogàstriques per via retrògrada amb la tècnica de Seldinger. S´introduïen els dos catéters a les dues hipogàstriques a través de les artèries femorals i es connectaven a una bomba d´infusió carregada amb els medicaments, sempre amb dosis majors de les que es podien donar per via sistèmica ja que al passar pel tumor quedaven molt degradats.Tot i no disposar de mitjans diagnòstics acurats per objectivar l´acció dels productes injectats, els seus efectes es podien apreciar clínicament i les biòpsies ens demostraven una alteració important en el tumor, permetent una posterior actuació quirúrgica que d´altra manera no hauria estat possible. Malauradament, el Dr. Xavier Cot (q.e.p.r.), l´angiòleg que duia tot el pés de la tècnica, va abandonar l´Hospital i aquestes experiències es van haver d´aturar. (12)

Paralelament hi havia altres grups que assajaven la quimioteràpia sistèmica neo-adjuvant cercant bons resultats sense haver de recórrer a tècniques invasives. Van anar sortint nous productes amb molta més eficàcia pels tumors escamosos, especialment els derivats del Platí i es començaren a veure desaparicions totals del tumor i si més no s´aconseguia de fer operables casos que d´altra forma no haurien estat mai quirúrgics. (1, 18)

Vam provar també una tècnica que injectava directament els quimioteràpics dins del sistema limfàtic amb la idea d´actuar directament sobre les metàstasis. S´aillava un canalícol limfàtic al turmell de cada cama, es canalitzaven i es connectaven a una bomba d´infusió controlada i ms´injectaven els productes. Vam usar la Bleomicina oliosa dons l´aquosa passava molt ràpidament a la circulació general i d´aquesta manera era captada i retinguda molt més temps dins dels ganglis. Els efectes d´aquesta tècnica es podien demostrar per la destrucció de les cèl.lules canceroses de la metàstasi i la presència de petites gotes d´oli al gangli molt visibles al microscopi. Per una sèrie de raons i molt particularment perqué el Laboratori que ens suministrava el producte, amb seu a Tokio, no es va convéncer de la bondat d´aquest projecte i la idea va ser abandonada. Encara estic convençut de que aquesta idea s´hauria de continuar.(20)

He parlat dels tumors epidermoids o escamosos que són els més freqüents en el càncer del coll uterí representant el 75-80%, la resta són tumors glandulars o adenocarcinomes. S´està veient un augment de la freqüència dels adenonocarcinomes, encara que això podria ser el resultat de la disminució de la incidència de les lesions escamoses invasives fruit de les campanyes per la detecció precoç. Menys del 5% dels càncers del coll uterí són tumors neuroendocrins de cèl.lules petites que són molt agressius i amb una supervivència molt pitjor.

Una altra varietat d´adenocarcinoma és el de cèl.lules clares de la vagina i cèrvix que es va veure en noies de menys de 30 anys. Aquest tipus de tumor era raríssim abans del 1965, el que va encendre la llum vermella als anys 70s quan se´n van diagnosticar uns quants. Els estudis epidemiològics van detectar que aquestes noies havien rebut tractaments hormonals quan eren al ventre de les seves mares i la causa era el Dietilestilbestrol, un estrogen sintètic no esteroid que cap als anys 50s s´havia emprat com a protector de l´embaràs; es deia Protectona i es donava en casos d´amenaça d´avortament. Afortunadament, ara que la substància fa anys que no es dóna, és raríssim trobar aquest tipus de tumor en noies joves. (11)

Des del punt de vista del diagnòstic hi ha hagut canvis significatius en els últims anys que ens han ajudat a determinar amb més precisió l´estadificació del tumor, especialment la seva extensió local. Jo diria que el que ens ajuda més és la Ressonància Nuclear Magnètica especialment quan tenim dubtes amb el tacte vaginal o rectal. Últimament el PET (Positron Emission Tomography) és una eina molt valuosa i sembla que pot ser superior a la RM i al TAC no només en la detecció de metàstasis limfàtiques, sino també en la descoberta d´un càncer primari desconegut i en l´estudi de tumor viable després del tractament.

Pel que fa als marcadors tumorals, n´han aparegut de nous com el CYFRA 21,1 i el SCC, però crec sincerament que no tenen la seguretat d´altres tècniques, encara que ens poden ajudar a detectar recidives. (4)

Cap a finals dels 90s van aparéixer cinc treballs que demostraren l´eficàcia de combinar la quimioteràpia i la radioteràpia en els tumors localment avançats. En un dels treballs, en tumors en estadis Ib amb tamany tumoral de 4 ó més cm, es van aleatoritzar aquestes malaltes tractades amb irradiació pélvica amb o sense Cisplatí; finalment es feia una Histerectomia extrafascial. Amb un seguiment a 36 mesos, el tractament combinat donà una supervivència del 83% en front al 74% pel grup de radioteràpia sola. Altres treballs amb tumors més avançats demostraren una supervivència millor quan es combinava la radioteràpia amb la quimioteràpia. Aquests estudis han canviat la forma de tractar el càncer de coll i el tractament combinat podríem dir que és la norma en aquests moments. (17), 19)

En l´última década hem vist també canvis en les tècniques quirúrgiques, bàsicament per la introducció de la Laparoscòpia. Molts Centres ja fan l´operació de Wertheim-Meigs per aquesta via combinada amb la via vaginal. La radicalitat és la mateixa però amb una menor morbilitat i sense deixar cicatrius abdominals significatives. (2,16)

Una nova tècnica és la Traquelectomia radical que es pot fer per la via abdominal o vaginal; s´extirpa el coll uterí i els parametris amb la idea de preservar la fertilitat; com és lògic aquesta tècnica només està indicada en estadis molt inicials. (6)

Seguint amb la idea de la detecció del gangli centinella en el càncer de mama i en el melanoma, s´està investigant en altres localitzacions i entre elles en el càncer de coll uterí. Es tracta del gangli o ganglis que reben primer el drenatge del tumor. Teòricament, la presència o absència de malaltia metastàsica en el gangli hauria de reflectir l´estat dels demés ganglis regionals. Un gangli negatiu permetria ometre una limfadenectomia d´aquella regió ganglionar. El gangli centinella es detecta a través de la injecció perilesional de Tecneci-99 amb un colorant blau seguit de la identificació intraoperatòria visualment i amb l´ajut d´una gamma càmera; aquestes manipulacions es fan per via laparoscòpica. Val a dir que la tècnica encara no està validada al cent per cent en aquesta localització. (7,13)

Recentment, s´ha proposat la conservació dels nervis de la pelvis en el decurs d´una Histerectomia radical amb la idea de minimitzar les disfuncions vesicals, colorrectals i sexuals que solen acompanyar aquest tipus de cirurgies. Actualment, encara no tenim una gran experiència en aquesta tècnica, però els estudis preliminars són prometedors. (2)

Finalment i per acabar amb noves propostes quirúrgiques, em referiré a la robòtica. La màquina de Da Vinci Surgical Systems ofereix alguns avantatges sobre la Histerectomia laparoscòpica com és la imatge en tres dimensions, instruments amb una mobilitat semblant al nostre canell i una curva d´aprenentatge més curta. Aquesta tècnica és aplicable a la ginecologia oncològica encara que les despeses econòmiques en l´adquisició de la màquina i en material fungible fan que, de moment, hi hagi pocs Centres que la puguin tenir. (3)

Deixo pel final el descobriment més important, en els últims anys, per fer desaparéixer el mateix càncer cervical; em refereixo a la vacuna contra el Papiloma virus que és de tanta actualitat i que alliberarà als ginecòlegs de tota la complexa problemàtica del diagnòstic i del tractament d´aquest tumor, senzillament perqué haurà desaparegut, cosa que per altra banda no veurà encara la nostra generació.

Fa molts anys que els clínics véiem que el càncer de coll era propi de dones que havien tingut relacions sexuals; no en trobàvem en monges i era més freqüent en persones amb una gran activitat sexual i amb múltiples parelles. Tot això feia pensar en una malaltia infecciosa de transmissió sexual.

A partir d´aquí i al llarg dels últims 150 anys s´ha anat cercant el possible causant de la neoplàsia. Als anys 70s, l´Herpes virus simplex II (HSV-2), va ser objecte d´estudis molt intensos. Els treballs es basaven en estudis casos-control que indicaren una alta prevalença de HSV-2 en casos de càncer en front dels controls. Hi va haver dificultats amb la reactivitat creuada entre el HSV-1 i el HSV-2 i amb l´estandardització dels assajos. No es va poder determinar si la infecció pel virus precedia el càncer. Actualment no es creu que l´HSV-2 sigui un agent etiològic del càncer cervical, encara que, en alguns casos, podria ser un cofactor. (8)

Des de meitat dels 70s hi ha hagut una explosió d´informació relacionada amb l´HPV (virus del papiloma humà) i va ser Harald zur Hausen de Heidelberg, laureat recentment amb el premi Nòbel, el que suggerí que l´HPV era un ferm candidat com agent de transmissió sexual que podria resultar o conduir a neoplàsies de l'aparell genital. (21). Es demostrà la heterogeneitat dins de la família dels papilomavirus i es van poder aillar tipus específics obtinguts de verrugues genitals i de papilomes de la laringe. Els primers tipus de virus de l´HPV, s´aillaren directament de malaltes amb càncer de coll; es tractava de l´HPV16 i l´HPV18 els quals van ser clonats els anys 1983 1984 respectivament. Ràpidament, els detalls experimentals bàsics que explicaven el paper de l´HPV en l´etiologia del càncer de coll, foren descrits. L´expressió de gens virals específics, com l´E6 i l´E7, es demostrà en línies cel.lulars de càncer cervical i en biòpsies de la neoplàsia.

D´aquí es passà a grans estudis epidemiològics que aclariren la història natural de la infecció per HPV, apuntant als tipus d´alt risc com el factor primari pel desenvolupament del càncer cervical. Vull mencionar aquí al Dr. Xavier Bosch i el seu equip de l´Institut Català d´Oncologia que ha liderat estudis fonamentals en aquest tema. (15)

Ja he parlat de les oncoproteïnes víriques específiques, E6 i E7, necessàries per mantenir el potencial de creixement maligne de les cèl.lules canceroses cervicals inhibint els supressors tumorals p53 iRB.

La detecció de DNA viral i de proteïnes cel.lulars que són induides pels HPV d´alt risc permeten ja disposar de nous sistemes de cribatge del càncer cervical.

Tenim a la nostra disposició, les primeres vacunes preventives contra la infecció per HPV i amb perspectives excel.lents d´èxit Hi ha dos productes, el Cervarix, dissenyat per prevenir la infecció pels tipus 16 i 18 i el Gardasil que cobreix els tipus 6, 11, 16 i 18. (9) Es dónen per via intramuscular i en tres dosis separades en un temps de sis mesos. Són cares però els sistemes de Salut ja les apliquen a noies no infectades per l´HPV. No s´ha establert, encara, l´eficàcia de la vacuna en dones ja infectades.

Veiem, doncs que el camí des dels primers esforços quirúrgics i radioteràpics per controlar el càncer de coll uterí fins a les vacunes, passant pels quimioteràpics ha sigut llarg i penós, però ara ja es veu el final que no és altra que la desaparició d´aquesta lacra.

BIBLIOGRAFIA

1.- Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Greggi S, Ragusa G, Gallo A, Conte M, Battaglia F, Laurelli G, Rabitti C, Capelli A, Mancuso S.
Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival.
Cancer. 1991; 67: 372-379.

2.- Berek JS.
Berek- Novak´s Gynecology. Lippincott, Williams- Wilkins, 14 Edició, Filadelfia, 2007.

3.- Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, SkinnerEN, FowlerWC.
A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy.
Am J Obstet Gynecol.2008;199:360.e1-360.e9.

4.- Borràs G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias X.
Tumor antigens CA 19,9, CA 125 and CEA in carcinoma of the uterine cervix.
Gyn Oncol 1995; 57: 205-211.
5.- Brunschwig A.
Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma.
Cancer 1948; 1: 177-183.
6.- Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P.
Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical cancer patients.
Cancer 2000; 88: 1877-1882.
7.- Dargent D, Enria R.
Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique, preliminary results and future developments.
Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48: 305-310.
8.- DiSaia P, Creasman WT.
Clinical Gynecological Oncology.
Mosby Elsevier, 7ª edició, Filadelfia, 2007.
9.- Harper D, Gall S, Naud P, Quint W, Dubin G, Jenkins D, Schuind A.
Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix TM(GSK´s HPV 16/18 AS04 candidate vaccine).
Abstract. Gynecol Oncol 2008; 109: 158.
10.- Iglesias X, Urúe J, Pardina J, Miralles L, Solanes H, Valls M, García Calderón S.
Perfusión pélvica de quimioterápicos en el tratamiento del cancer ginecológico avanzado.
Acta Ginecol 1973; 24: 11-16.
11.- Iglesias X, Cardesa A, Márquez M, Lailla JM, Davi E, Jou P, Palacín J, Bombí A, Fortuny A, González Merlo J, Soler J.
Adenocarcinoma de células claras de la vagina en hija de madre tratada con Dietilestilbestrol.
Acta Ginecol 1987; 44: 63-65.
12.- Lejárcegui JA, Guix B, Cot X, Lailla JM, Tarrats A, Davi E, Ausín J, Márquez M, Jou P, Iglesias X, González Merlo J.
Intraarterial infusion chemotherapy as a primary treatment in cancer of the uterine cervix limited to the pelvis.
Europ J of Gynaecol Oncol 1989; 9: 403-409.
13.- Martínez Palones JM, Gil Moreno A, Pérez Benavente MA, Roca I, Xercavins J.
Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection.
Gynecol Oncol 2004; 92: 845-850.
14.- Meigs JV.
Surgical treatment of cancer of the cervix.
Grune- Stratton, New York, London, 1954.
15.- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X,Shah KV, Snijders PJF, Meijer Ch.JLM.
Epidemiologic classification of Human Papilloma virus types associated with cervical cancer.
N Engl J Med 2003; 348: 518-527.
16.- Rock JA, Jones III HW.
Te Linde´s Operative Gynecology. Lippincott, Williams- Wilkins. 10ª edició, Filadelfia, 2008.
17.- Rose PG, Bundy BN, Watkins ED, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clark Pearson DL, Insalaco S.
Concurrent Cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.
N Engl J Med 1999; 340: 1144-1153.
18.- Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermúdez A, Snaidas L, Vighi S, Gómez Rueda N, di Paola G.
Long term follow up of the first randomized trial using neo-adjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: The final results.
Gynecol Oncol 1997; 67: 61-69.
19.-Stehman F, Rose PG, Greer BE, Roy M, Plante M, Penalver M, Jhingran A, EifelP, Montz F,Taylor Wharton J.
Innovations in the treatment of invasive cervical cancer.
Cancer 2003; 98 (9Supl.) : 2052-2063.
20.- Tarrats A, Cot X, Lailla JM, Davi E, Jou P, Iglesias X.
Endolynphatic chemotherapy in gynecological cancer.
Cancer 1990; 65: 2213-2216.
21.- Zur Hausen H.
Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application.
Nat Rev Cancer 2002; 2: 342-350.

Rev. R. Acad. Med. Catalunya, 2009; 24: 109-111

Ingrés d'Acadèmics corresponents

LA TUBERCULOSI EN LES MEMÒRIES MANUSCRITES DE L'ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA, EN EL SEGLE XIX

Pere Miret i Cuadras
Acadèmic corresponent

La tuberculosi, ha estat una malaltia que va trasbalsar la nostra societat, fins a mitjans del segle XX. A la biblioteca d'aquesta Real Acadèmia es conserven més de set-centes memòries manuscrites del segle XIX, vint-i-quatre d'elles dedicades a la tuberculosi. Escrites en castellà, per catedràtics de medicina i per metges rurals, aquestes memòries són uns documents que conserven, el saber dels metges d'aquells anys, els dubtes i els esforços que feien enfront d'una malaltia, que no tenia cap tractament que pogués aturar-la, i també són testimonis del temor que originava aquesta malaltia, que matava, cada any, trenta-cinc persones joves, de cada deu mil, i que va causar més defuncions, en aquell segle, que totes les altres malalties infeccioses juntes. Tracten els temes que eren motiu de discussió i desavinença entre els professionals de la medicina; el contagi, conegut ja per Galé, no era acceptat per tothom. El descobriment del bacil per Koch, donà arguments als que defensaven aquest concepte, però el fracàs de la tuberculina, presentada pel mateix Koch, com el remei que curava la tuberculosi, va provocar una gran decepció i va posar en dubte tota la seva obra, i molts metges, rebutjaren no només la tuberculina, sinó que també negaren l'etiologia bacil·lar i la possibilitat de contagiar-se. Els partidaris del contagi, dubtaven de quin era el vehicle transmissor, l'esput, l'aire espirat, la suor, objectes personals, mosques. També es discutia, si les diverses i nombroses presentacions clíniques, i la pneumònia caseosa, tenien totes una mateixa etiologia, o si era possible la transmissió de la tuberculosi entre l'animal i l'home, la infecció per la llet i la carn de vaques tuberculoses, i si la tuberculosi humana i la de la vaca eren causades per un mateix bacil.

Cadascuna de les memòries mereix una exposició detallada, però ens limitarem a fer un breu comentari de les més representatives

Any 1832.- Observació d'una tisi bronquial contagiada. Dr. Francesc de Paula Folch i Amich. Descriu un cas, molt instructiu, que ens ensenya la contagiositat, els símptomes, el mal curs de la tuberculosi evolutiva, la profusió de medicaments que s'utilitzaven i l'acceptació cega per la malalta de mesures, que la fan capaç de qualsevol despropòsit.

La història és d'una dona de 32 anys amb onze fills, que acull una cunyada tísica, a la que renta, canvia la roba xopada de suor, li treu de la boca amb les mans esputs que no pot escopir, i de la que rep, poc abans de que mori, una alenada de secrecions pulmonars sobre la boca.

Poc després es troba malament, però està de nou embarassada i espera a infantar un nen, que mor. Cada vegada pitjor, comença un llarg peregrinatge que va des de la presa d'infinitat de medicaments, que detalla, a estàncies a cases de pagès, llet de burra, equitació, juntes de metges, que l'envien a prendre aigües sulfuroses a Banyoles, Olot, Girona, etc. Recomanen als familiars, que no dormin en el mateix llit, que no usin els seus vestits, no beguin en el mateix vas, i que es rentin amb aigua i vinagre cada vegada que els hagin de canviar la roba. I així acaba la història: com que era una dona robusta, que no havia estat mai malalta i tenia una constitució toràcica perfecta, li apliquen un sedal a l'estèrnum, un vesicatori a les quatre extremitats i la instal·len en un habitacle, juntament amb vaques i vedells conservant a l'interior, els fems dels animals, i recomanen que prengui suc de Sysimbrium_Nasturtium Linneo, que tantes curacions ha aconseguit. Els resultats no corresponen a les esperances i ella tres mesos després, renuncia a la convivència amb els bovins, abandona la quadra, les vaques i els metges i es posa en mans de curanderos que li col·loquen sangoneres a la vulva, per provocar la menstruació, ja que segons ells, la seva absència era la causa de tots els seus mals. Les diarrees van anar en augment, la febre era cop més persistent i alta, les carns es fongueren, la sudoració col·liquativa era permanent, la dispnea apareixia al més mínim moviment, i finalment el dia 19 de desembre, va ser víctima d'aquesta demolidora malaltia. Acaba amb una frase desconcertant, diu: "va tenir una mort molt tranquil·la, i sense haver fet un sol dia de llit en els últims quatre mesos".

Any 1887 - Climatologia de la tuberculosis pulmonar a la península, illes Balears i Canàries. Aquesta Memòria és la més extensa, amb més de mil pàgines i és un compendi del tractament en els sanatoris, d'una meticulositat extraordinària. Repassa la naturalesa de la tuberculosi, i el clima apropiat a cada una de les localitzacions, l'altitud, subsòl, atmosfera, altura sobre el nivell del mar, temperatura, humitat, flora, fauna, etc. Acaba amb una exposició detallada de la divisió hidrològica, geològica i geogràfica d'Espanya.

Any 1890 - Les pèrdues de la tisi pulmonar i la seva hospitalització. Insisteix en el gran nombre de víctimes de la tisi, la major plaga endèmica de la humanitat i fa un estudi de l'alt cost que suposa a l'Estat Espanyol que calcula en uns 445.500.000 de pessetes anuals. Adverteix de la mala atenció i de la por al contagi, que fa que aquests malalts es vegin abandonats i morin després de contagiar als que els envolten. Reclama sanatoris i cases de salut exclusius per a tuberculosos, on hi càpiguen tots.

Any 1891 - Tractament de la tuberculosi pel mètode del professor R. Koch Dr. Josep Roquer i Casadesús.

Quan Koch, presentà la seva limfa, com el remei que curava la tuberculosi, es desencadenà una histèria col·lectiva mundial i Berlin quedà col·lapsat per milers de tuberculosos i de metges que volien obtenir la miraculosa limfa. Passat un temps prudent, l'Acadèmia comissionà el Dr. Roquer, per fer- hi una visita i una valoració objectiva. "He observat, comenta, malalts en les clíniques dels Drs. Gerhard i Fraënkel. Després de la injecció de tuberculina, he vist reaccions generals i locals violentes seguides de l'eliminació de les crostes en casos de lupus, i en una tuberculosi de laringe, el resultat ha estat millor que el que s'aconsegueix amb la cauterització. La limfa obra sobre el teixit tuberculós destruint-lo, i facilitant-ne l'eliminació i descobreix tuberculosis ignorades quan s'inflamen òrgans o articulacions que semblaven sans". Amb tot, no ha vist cap curació total. Les reaccions generals han estat molt enèrgiques i les temperatures han arribat a 40º i coneixent el mal pronòstic de les altes temperatures, pregunta: pot la tuberculina curar si amb ella apareix la febre i augmenta la que ja hi ha?.

És caut i exposa el que ha vist, sense voler valorar les opinions dels grans mestres, uns partidaris i altres detractors.

Any 1892 - Les diferents lesions conceptuades avui com a tuberculoses. Són exclusivament ocasionades per la evolució del bacil de Koch?. Dr. Pere Janer Larrañeta

És la més completa, i la més didàctica, de les memòries, i un compendi dels coneixements de la tuberculosi en el segle XIX.. En la primera, part, fa una història de la tuberculosi des d'Hipòcrates i exposa les teories unicista i dualista, defensant l'etiologia comuna, i afirma que les diferències clíniques, entre un mal de Pott, i una granúlia generalitzada, són molt notables, però totes tenen una inflamació granulomatosa i en totes trobem el bacil de Koch.

Creu en el contagi directe, persona a persona, i per la pols de locals contaminats pel bacil de Koch, procedent de malalts tuberculosos, on conserva la virulència, durant molt temps. Accepta el contagi per via digestiva. Explica els avenços de la cirurgia en la tuberculosi osteo-articular. Fa un estudi complet de l'anatomia patològica. Exposa uns factors que poden afavorir la tuberculosi com l'edat, el post part, el clima, la diàtesi,les infeccions secundàries, la desnutrició, l'amuntegament en vivendes malsanes,_però tots ells necessiten una invasió de bacils per emmalaltir.

La segona part es titula: "quin és el paper, que té el bacil de Koch, en les afeccions conceptuades avui com a tuberculoses?" Dóna una lliçó de microbiologia amb la classificació, estructura, reproducció, etc, i descriu els mètodes de tinció i els mitjans de cultiu.

Hi ha dues maneres de lluitar contra la tuberculosi, diu: la que pretén eliminar el bacil i la que augmenta les resistències de l'organisme, i dóna una relació dels autors que els recomanen, A suprimir el bacil poden ajudar junt amb els preparats clàssics com la creosota, iodoformo, arsènic, hiposulfits, etc, les noves terapèutiques per inhalació de substàncies antisèptiques, aire comprimit, aire calent fins 250º, oxigen a baixa pressió, àcid hipobromurat, hidrogen sulfurat, o introduint per via rectal, àcid carbònic, etc. A augmentar les resistències de l'organisme, hi contribueixen, l'aire pur lliure de microbis i de gasos, la insolació, el repòs, la sobrealimentació, aeroteràpia, hidroteràpia.

Discuteix la importància de la constitució i de l'herència. L'hàbit tísic relacionat amb els índexs toràcics, és la base del diagnòstic precoç; si el perímetre toràcic no arriba a la meitat de l'alçada a l'edat de 18 anys, i si a nivell de xifoides és inferior a 78cm, i la distància de mugró a mugró no fa més de 18 cm., es pot assegurar que l'individu és un tuberculós. La temperatura és molt útil pel diagnòstic precoç, un ascens a la tarda de 39º, durant uns dies, si no hi ha paludisme, la tuberculosi és quasi segura. La presència del bacil, confirma el diagnòstic.

Ha revisat tota la literatura francesa, i també els autors alemanys, anglesos i italians i ha sabut distingir, el que és fonamental del que és accessori.

Any 1893 - La tuberculosi i la seva profilaxi. Dictamen de la Real Acadèmia de Medicina de Barcelona a l'Ajuntament de la Ciutat

L'Acadèmia, envia a l'Ajuntament una Memòria per proposar les mesures profilàctiques aconsellades per la Ciència. Signen els Drs. Rodriguez Mendez, Roquer, Carreres, Bofill, Aumatell, Cabot, Gòngora, Suñé, i s'hi afegeixen Robert, Cardenal, Morales i Pi Sunyer.

Comença amb una explicació del bacil, del perill per les persones sanes, del contacte amb els tísics que escupen a terra i expulsen bacils que entren per via respiratòria. Adverteixen del perill de la llet, de la mantega, de la carn de vaques tuberculoses i de la sang beguda directament del coll de l'animal degollat, que alguns engoleixen per agafar força. Donen xifres de l'alta mortalitat per la tisi a Barcelona. Recorden que hi ha molts individus sense resistència orgànica, la població obrera, els desheretats, sense feina, captaires, debilitats, amb gana, respirant mals aires en tallers i vivendes pobres, nens amb mares amb llet miserable, fatigades pel treball, flacs, escanyolits, escorrent els pits essència de la sang, que agafen la tuberculosi, si el bacil, penetra en el seu organisme, perquè ha desaparegut la resistència dels teixits.

Proposen unes mesures higièniques per afavorir la resistència dels nens, llet de dona sana, vigilància de les dides, control de vaques, esterilització de la llet pel calor, aire pur, dormitoris grans, neteja. Recalquen la funció del metge municipal, que visitarà els domicilis privats i les escoles i si un nen te símptomes de tuberculosi

i la vivenda no és apropiada, el traslladaran a un Preventori o a un Sanatori. Els veterinaris, que han de controlar les carnisseries, les lleteries, les fleques, inspeccionant aquests establiments, la qualitat del producte i posant sancions, l'oli d'oliva que afavoreix els dipòsits de grassa que augmenta la resistència al contagi, però es barreja amb olis d'altres llavors, i el vi que es consumeix en grans quantitats i es barreja amb alcohols industrials que provoquen el decaïment de l'organisme i afavoreixen la tuberculosi.

"Mesures contra el contagi de la tuberculosi." Caldria que els metges declaressin al municipi el malalt tuberculós i en especial després de la seva mort.

El malalt de tuberculosi és una font de contagi pels seus esputs, suor, orina, aire i per la roba i objectes del seu ús. Aconsellen recollir els esputs en una escopidora de porcellana o cristall, amb una solució d'àcid arseniós, sense serradures ni sorra, per evitar que els bacils s'escampin per l'aire. Que es rentin cada dia amb una solució d'àcid sulfúric al 10% i que es llencin al foc. Ventilar i fregar el terra amb una solució de sublimat a l'u per mil i rentar parets mobles i llits. Ningú no dormirà mai en l'habitació del malalt. Si mor, a més, es cremarà sofre, es canviarà el paper de les parets o es picaran, es cremaran matalassos i coixins i es destruiran mobles i cortines. Si són pobres, la roba de vestir i de llit, després de desinfectada en estufa seca, es rentarà en safarejos especials, però si són rics es cremarà tot. Hi ha un paràgraf desmesurat que sembla que va ser esborrat més tard i que diu literalment :"Luego se quemará el cadáver del tísico y el cuerpo de los enfermeros que le hayan asistido, y las ropas y los tegumentos de los visitantes, produciéndoles una quemadura de segundo grado antes de salir del Establecimiento... y los que no se conformen con la asadura, que no vayan."

No es podrà vendre el llit, roba, llibres, objectes personals dels tuberculosos, i millor cremar-ho tot. En llocs públics, sales de ball, esglésies, teatres, escoles, ferrocarrils etc, els bacils, junt amb la pols, queden en suspens a l'atmosfera i els respirem. Es col·locaran escopidores en tot els racons i serà obligat escopir en elles.

En les sales dels hospitals generals els tísics estan barrejats amb tota mena de malalts, amb el risc que això significa, i aquí fan una crítica molt dura de les autoritats de la Ciutat i de les condicions de l'Hospital de la Santa Creu que era el que acollia els tuberculosos en sales comunes, sense cap condició, barrejats amb els malalts de tifus, verola, reumàtics, fractures, etc, contagiant-se els uns als altres i al personal d'infermeria. Barcelona, que tan esplèndida es mostra en l'edificació de palaus, teatres, hipòdroms, frontons, etc, perquè no pensa en aquesta quantitat d'infeliços tuberculosos, hostes habituals de l'Hospital de la Santa Creu, on moren a centenars cada any, essent una càrrega per a l'Establiment i un perill constant per els seus internats?. Aixequi's als afores de la Ciutat un asil per a tuberculosos incurables, on s'assistiran aquells que no tinguin cap esperança de curació, i un sanatori públic, per a totes les classes socials i amb una secció gratuïta pels més pobres, que podria estar situat al Tibidabo, la Vall de Ribes, Caldetes....

Les Memòries tenen un nivell científic, superior, en ocasions, al dels articles de les revistes mèdiques del seu temps i donen una visió objectiva del que va ser la tuberculosi, en el segle XIX. En aquest segle XIX, els avenços terapèutics van ser pocs. Alguns investigadors, observaren en necròpsies, la presència de calcificacions d'antigues tuberculosis, curades per les defenses orgàniques naturals, això els va convèncer que, en les seves primeres etapes, la malaltia era curable i es buscaren símptomes per descobrir-la en els seus inicis, però malauradament es diagnosticaven, en un estadi avançat i en aquestes condicions era, pràcticament incurable. Admesa la inutilitat de drogues i medicaments s'orientà el tractament a estimular o a completar la immunitat natural. Pasteur, havia descobert la vacuna contra la ràbia i Ehrling, Behring i Kitasato, els sèrums contra la diftèria i tètanus. Buscant una immunitat activa o passiva, Koch presentà la seva limfa, com el remei que curava la tuberculosi, però la tuberculina, com a medicament, va ser un fracàs absolut.

Es venia observant que la tuberculosi era menys freqüent en pobles de muntanya i inexistent en altures superiors a mil metres. Es va creure que l'aire pur, la irradiació solar, la baixa pressió de l'oxigen, l'absència de boires, amb el repòs i una abundant alimentació augmentarien la resistència natural i la tuberculosi seria vençuda. Brehmer edifica el primer sanatori de muntanya l'any 1859 a Silèsia. A finals de segle, els sanatoris havien proliferat a Suïssa, França Alemanya, etc; recuperaren alguns malalts, però eren generalment, formes poc avançades, i no canvià el mal pronòstic de la tuberculosi evolutiva. Per altra part, eren cars i fora de l'abast de la major part dels malalts. Costà molt entendre que la raresa de tuberculosos a les altures, era deguda a la baixa densitat de població, fet que dificultava el contagi. Catalunya, es va mantenir en una actitud de reserva, pot ser per prudència o per manca de recursos i no es construí cap sanatori en el segle XIX.

Tres Memòries es poden destacar: 1ª Observació d'una tisis bronquial contagiada del Dr. Francesc de Paula Folch, pel seu estil literari, per la seva fe i per la força de la narració. 2ª Les diferents lesions conceptuades avui com tuberculoses, del Dr. Pere Janer Larrañeta, un tractat complet dels coneixements de la tuberculosi del seu temps, i 3ª El Dictamen de la Real Acadèmia a l'Ajuntament de la Ciutat, un tractat pràctic, didàctic i detallat de profilaxi, que d'haver-se aplicat hauria evitat molts casos de tuberculosi.

La pesta blanca, com li deien, que tenia terroritzats els nostres avis, i els meus pares, avui s'ha retirat de les nostres terres i no és més que una història passada. Però en altres països, milions de persones pateixen, ara, l'obra destructora que sofrírem nosaltres en el passat. Hi ha però, una diferència fonamental, avui existeix una medicació que la cura en poc temps. La dificultat està en que el subministrament de la droga no depèn dels afectats, sinó de la generositat dels pobles desenvolupats, i la generositat sempre té un límit.

Rev. R. Acad. Med. Catalunya, 2009; 24: 112-113

Educació mèdica

LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EDUCACIÓN MÉDICA (SEDEM)

Jordi Palés Argullós
Catedràtic de Fisiologia de la Universitat de Barcelona
President de la Sociedad Española de Educación Médica

La Sociedad Española de Educación Médica (SEDEM) és una societat científica sense ànim de lucre que pretén agrupar a totes aquelles persones interessades en el camp de l'educació mèdica i dels altres professionals de Ciències de la Salut.. La Societat es va crear a Madrid, l'any 1970, en el context universitari, essent tots els seus promotors professors a diverses facultats de medicina espanyoles. El seu principal promotor va ser el Professor Antonio Gallego, Catedràtic de Fisiologia de la Universidad Complutense de Madrid, pioner de l'educació mèdica a Espanya, que va constituir una Junta provisional integrada per ell mateix, el Professor José Ramón del Sol, aleshores Degà de la Facultat de Medicina de Valladolid, i el Dr. Vicente Rojo, Cap d'Estudis de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Madrid. Posteriorment, aquesta Junta provisional va donar pas a una Comissió provisional a la qual es van afegir els professors Daufí, Gay, Segovia de Arana, Laín i Belmonte que actuava com a secretari. Un altre destacat impulsor de la Societat, encara que no formava part d'aquesta comissió inicial, va ser el Prof. Albert Oriol-Bosch.

La SEDEM, tal com estableixen els seus fins institucionals, es va crear per: promoure la millora de l'educació mèdica, dur a terme recerca en aquest camp, fomentar l' intercanvi i la difusió d'informació sobre educació mèdica, organitzar reunions sobre temes d'educació mèdica i servir de vincle amb centres i associacions nacionals i internacionals dedicades al mateix fi.

Des dels seus inicis, la SEDEM va manifestar una vocació internacional i, en particular, europea. Així, juntament amb la "Association for the Study of Medical Education" britànica i la "Nordic Federation of Medical Education", va ser una de les societats promotores de la creació, l'any 1972, de la "Association for Medical Education in Europe" (AMEE); la qual, amb les anys, s'ha convertit en la veritable societat mundial d'educació mèdica. La vocació europea de la SEDEM s'ha posat de manifest, també, en el fet que dos dels seus membres - el Professor Albert Oriol-Bosch i la Professora Margarita Barón - han estat presidents de l'AMEE .

Per aconseguir els seus objectius en l'àmbit estatal que li es propi, la SEDEM desenvolupa diferents activitats. Sens dubte, la més important d'elles és el Congrés Nacional que es celebra bianualment. Fins ara han tingut lloc 18 d'aquests congressos en diverses ciutats espanyoles, entre les que cap esmentar: Madrid (en diverses ocasions), Barcelona i Saragossa (dos vegades, una d'elles conjuntament amb l'AMEE), Alacant, Alcalá de Henares, Reus, Salamanca, Lleida, Granada, Albacete i Sta Cruz de Tenerife. El proper congrés es celebrarà a finals del més d'agost d'enguany a Màlaga conjuntament amb el congrés internacional de l'AMEE. De forma progressiva i sobretot en els sis darrers anys, s'ha anat incrementant significativament el nombre de participants (procedents de tot l'Estat, però també de Portugal i de països de l'Amèrica Llatina) així com el nombre de comunicacions científiques presentades en aquests congressos; havent-se assolit en l'última edició unes xifres properes als 250 assistents i de més de 130 comunicacions.

A més dels congressos, la SEDEM organitza altres activitats, com trobades, cursos de formació en educació mèdica (presencials i a distància), xerrades i conferències. Dins del capítol de les trobades cal destacar la celebració , des de l'any 2003, dels "Encuentros de Tutores y Jefes de Estudios de la Formación especializada" desenvolupats en el context de la "Escuela de Verano de Salud Pública de Mahón", per tractar de les problemàtiques que afecten aquest període de l'educació mèdica que la SEDEM considera molt important.

D'altra banda, cada vegada més la Societat i els seus membres son cridats per les facultats de medicina, institucions sanitàries o la administració per dur a terme tasques d'assessorament en el camp de l'educació mèdica. Fet que demostra que en els darrers anys el paper de la SEDEM com a societat científica ha estat cada cop més valorat.

Una de les fites claus en el desenvolupament de la SEDEM ha estat l'aparició, fa onze anys, de la Revista "Educación Médica Internacional", editada actualment per la "Fundación Privada Educación Médica" i amb la qual la Societat ha mantingut, des d'un primer moment, estrets lligams de col·laboració. El vincle creat entre la SEDEM i la revista ha determinat que aquesta s'hagi convertit, d'alguna manera, en un vehicle d'expressió de la Societat, tot publicant els diferents documents elaborats per la mateixa i, sobretot, els resums dels seus congressos nacionals i altres reunions.

D'entre els documents publicats per la SEDEM els darrers anys, destaquen per constituir actualment punts de referència obligada en l'educació mèdica espanyola:

- La "Declaración de Granada de 2001" signada per la SEDEM, diverses associacions autonòmiques i internacionals d'educació mèdica, la "Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Medicina de España", la "Federación Panamericana de Facultades y Escuelas de Medicina", les administracions sanitàries i educatives, i les organitzacions professionals espanyoles. En ella es va fer constar l'acceptació dels estàndards de qualitat definits per la "World Federation of Medical Education" (WFME) i es va manifestar la necessitat que les facultats de medicina espanyoles i hispanoamericanes procedissin d'acord amb aquests estàndards i iniciessin un procés de reforma i de canvi i de millora de la qualitat. (http://web.udl.es/centres/fm/Declar.htm).
- La "Declaración del Lazareto de Mahón: sobre la Evaluación de las Competencias Profesionales en el Pregrado" (Eduación Médica, 2004, 7 :103-104.)
- Les "Recomendaciones para un nuevo proceso de reforma curricular en las facultades de medicina españolas" (Educación Médica,. 2005, 8 : 3-7).
- "Retos de la formación de Pregrado" (Educación Médica, 2006, 9:159-172)

A fi d'apropar l'educació mèdica a totes les persones interessades, la SEDEM ha donat suport a les associacions d'educació mèdica creades en Comunitats Autònomes; quatre fins ara: l'Associació Catalana d'Educació Mèdica (ACEM), la "Sociedad de Educación Médica de Euskadi" (SEMDE), la "Sociedad Aragonesa de Educación Médica" (SADEM) y la "Sociedad Canaria de Educación Médica" (SCEM). I, per reconèixer l'excel·lència d'una carrera professional en educació mèdica, va instituir, l'any 2005, el "Premio Antonio Gallego". El primer guardonat va ser el Prof. Albert Oriol-Bosch, i el segon el Prof. José Mª Segovia de Arana.

Cal esmentar, en acabar aquesta ressenya que durant els seus quasi 40 anys de vida, la SEDEM ha tingut 5 presidents: Antonio Gallego Fernández, José Mª Segovia de Arana, Carlos Belmonte, Margarita Barón Maldonado i Jordi Palés I que els secretaris han estat Carlos Belmonte, Vicente Rojo, Carlos Asensio, Milagros García Barbero, Jordi Palés i Arcadi Gual.

Rev. R. Acad. Med. Catalunya, 2009; 24: 114-115

Medicina d'Occitània

L'OBRA DE JOSEPH GRASSET (1849-1918), MESTRE DE L'ESCOLA DE MONTPELLER

Jacint Corbella i Corbella
Acadèmic numerari

Joseph Grasset ha estat un dels representants més típics de l'escola de medicina de Montpeller i un dels professors més coneguts d'aquella facultat a la ratlla del 1900. Va viure tota la vida a Montpeller, on va néixer i morir, i on va fer tota la seva carrera com a metge i docent. Fou successivament professor de Terapèutica, de Clínica Mèdica i de Patologia General. També fou l'iniciador d'una escola important de neurologia. A partir d'aquí es va ocupar de molts aspectes psicopatològics i ha estat, potser, l'últim gran representant del neovitalisme de Montpeller.

Dades biogràfiques. Va néixer a Montpeller el 18 de març de 1849 i hi morí el 7 de juliol de 1918. Va fer els estudis de medicina a Montpeller, on es doctorà el 1873, als vint-i-quatre anys. Dos anys més tard, el 1875, fou agregat. Va tenir al seu càrrec diverses matèries a la facultat: Terapèutica el 1882, Clínica Mèdica el 1886 i Patologia General el 1909, fins el 1914 en que es retirà, tot i que per la primera guerra mundial tornà a l'activitat.

En l'anàlisi de la seva obra cal notar diversos aspectes: la tasca docent i assistencial; i els seus escrits, molt nombrosos, amb llibres de text que van tenir una àmplia difusió en el seu temps. Tant en el camp de la Clínica mèdica general com en el més especialitzat de les malalties del sistema nerviós. I en aquest s'ocupà tant de la clínica neurològica pura, com de la psiquiatria, la responsabilitat dels malalts mentals, aspectes psicològics, fins arribar als límits amb l'espiritisme.

Els aspectes de la medicina general. Cal recordar que la seva tesi de 1873 la va fer sobre un tema plenament clínic: *"Étude clinique sur les affections chroniques des voies respiratoires d'origine paludienne".* Després va fer textos sobre pràcticament totes les matèries en que havia tingut responsabilitat docent. Són clàssics els seus llibres sobre *"Therapéutique appliquée",* (Paris, 1893); després seran els dos volums de la *"Thérapeutique générale"* (Montpellier, 1913). També els tres volums de les *"Leçons de Clinique médicale"* (1891-1898) i el *"Traité élémentaire de Physiopathologie clinique"* (Montpellier, 1910-1912) en tres volums, i una segona edició el 1915. És doncs un clàssic de la clínica mèdica francesa.

La neurologia. Més enllà hi ha un text que també fou un dels clàssics del seu temps: *"Maladies du système nerveux"* (Montpellier, 1878), amb molt èxit que va arribar a una quarta edició el 1894, en dos volums *"Traité pratique des maladies du système nerveux",* fet amb la col·laboració de Georges Rauzier (1862-1920).

A més de la docència neurològica general hi ha la focalització per determinats temes, que el porten també a escriure amb aquella extensió pròpia de molts clínics francesos. Així un llibre molt conegut, *""Diagnostic des maladies de la moelle*", publicat el 1899, amb una segona edició gairebé immediata el 1901, i una traducció a l'anglès. Igualment és important una *"Anatomie clinique des centres nerveux"* (París, 1900), amb segona edició dos anys més tard. I encara la monografia *"Le tabes. Maladie de la sensibilité profonde"* publicada a París el 1909.

Un pas més enllà. Grasset va més enllà en l'estudi de les funcions mentals. Un escrit que va tenir molta repercussió fou l'article publicat a Revue des Deux-Mondes, el 1906, *"Demifous et demiresponsables*", on tracta un tema de gran repercussió en el món de la justícia. Fou traduït a l'anglès. També en feu una monografia extensa. Igualment en aquesta línia *"La responsabilité des criminels"* (París, 1908).

Però també s'orienta cap a altres aspectes, així un que aleshores tingué molta repercussió social: *"L'hypnotisme et la suggestion"* (Paris, 1903), que va tenir una quarta edició el 1916. En aquesta línia hi ha *"Le spiritisme devant la science"* (Montpeller, 1904); *"L'occultisme hier et aujopurd'hui"* (Paris, 1907). I més enllà una *"Introduction physiologique à l'étude de la philosophie"* (París, 1908).

Traduccions a Barcelona. Una gran part de la seva obra va tenir difusió entre nosaltres. Potser en part per la proximitat montpellerina, però també per les traduccions. Així les *"Enfermedades del sistema nervioso",* (Barcelona, 1880), en dos volums, de 492 i 582 pàgines, en total més de mil pàgines de neurologia. Els va publicar la Impremta Peninsular, del carrer que aleshores es deia Conde del Asalto. Consta com a responsable de la versió castellana el doctor M.E.. Moré i Bargit, i el pròleg d'aquesta edició el féu el doctor Pere Esquerdo, professor clínic a la Santa Creu. Després, ja en el segle XX, publicats per Salvat, amb el costum aleshores freqüent, de no posar l'any: els tres volums de la Fisiopatologia i els dos de la Terapèutica.

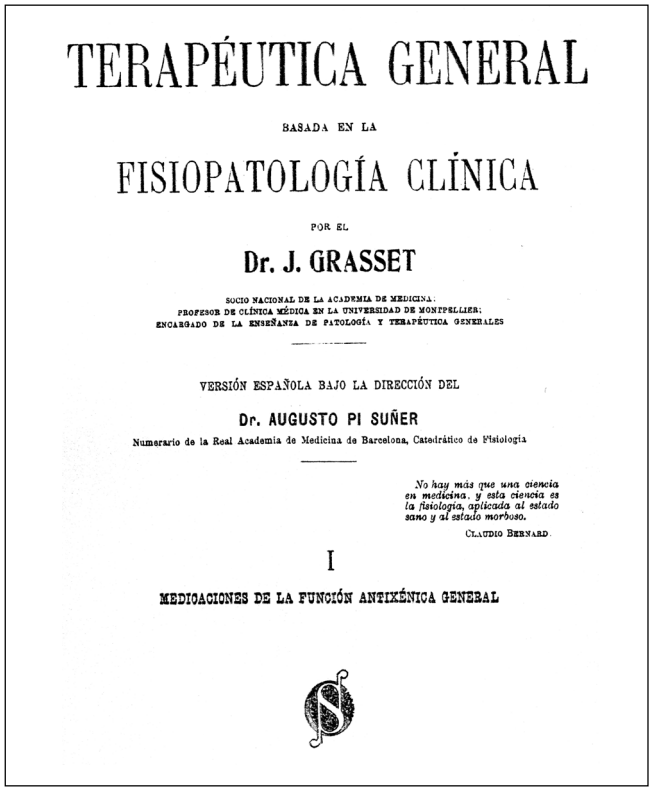
Enric Moré i Bargit (Barcelona, 1852 – Olost, 1932), llicenciat el 1877, col·laborà en els primers anys en la Gaceta Mèdica Catalana i Revista de Ciencias Médicas, i potser més intensamwent en "El Sentido Católico de las Ciencias Médicas". Després exercí a Olost al Lluçanés.

La *"Terapéutica General basada en la Fisiopatología Clínica",* editada per Salvat, ja en el segle XX, i sense data, segons fou costum editorial bastant temps, té dos volums, de 639 i 883 pàgines. En tot cas és posterior a 1910. Consta com a "Versión española bajo la dirección del Dr. Augusto Pi Suñer".

El "*Tratado de Fisiopatología Clínica",* també editat per Salvat, té tres volums, amb un total de 2.679 pàgines, reflecteix les idees de Grasset i va tenir una certa influència durant anys. És en realitat el curs d Patologia general que va fer en els seus últims anys a la facultat de Montpeller.

Aportacions puntuals que han quedat. *Eponímia.* Són principalment aspectes puntuals lligats a les descripcions clíniques i que s'han recollit amb el seu nom. L'eponímia de Grasset és interessant. El Diccionari Enciclopèdic de Medicina, dirigit per Oriol Casassas, recull quatre aspectes. Destaquem, el *fenomen de Grasset*, que indica que en malalts amb hemiparèsia en posició de decúbit supí, poden aixecar cada cama per separat, però no conjuntament. També rep el nom de fenomen de Grasset-Gaussel. La *llei de Landouzy-Grasset*, indica que en les crisis epilèptiques focals el moviment del cap i els ulls va en direcció oposada a la seu de la lesió cerebral. (El Cassasas remet a la veu llei de Vulpian i Prevost. Es refereix a hemiplègies. Quan la paràlisi és flàccida el malalt desvia els ulls cap el costat de la lesió i a l'inrevés en la paràlisi espàstica, amb contractura). El *signe de Grasset* és la "contracció normal del múscul esterno-clido-mastoïdal del costat de la paràlisi en cas d'hemiplègia".

Comentari. L'obra de Grasset marca la trajectòria d'una personalitat molt particular, amb activitat al nivell més alt tant en l'aspecte docent com clínic i científic. Al mateix temps els punts centrals del seu interès van evolucionant. Primer la visió general de la clínica mèdica, inclosa la terapèutica. Després, al final, una visió més global en un enfocament propi de la fisiopatologia o la patologia general. I juntament amb això l'aprofundiment en l'estudi del sistema nerviós, tant pel que fa a la patologia neurològica més pura, com la psiquiàtrica, els aspectes psicològics i el pas a l'anàlisi de fenòmens, que podríem dir en el límit del "paranormal", des de la hipnosi, la suggestió, fins a l'ocultisme. En el conjunt tot això ha fet que fos valorat de manera diversa. Potser també hi influí el fet que fos un "perifèric" dins del centralisme de la vida francesa, un savi de Montpeller, amb les seves peculiaritats, però lluny de l'ampli ressò de la vida a París. L'obra de Grasset té una gran quantitat de pensament propi, en bona part molt vàlid segons l'estat de coneixements del seu temps, i que després s'ha anat esvaint



TERAPÉUTICA GENERAL

BASADA EN LA

FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA

POR EL

Dr. J. GRASSET

SOCIO NACIONAL DE LA ACADEMIA DE MEDICINA.
PROFESOR DE CLÍNICA MÉDICA EN LA UNIVERSIDAD DE MONTPELLIER:
ENCARGADO DE LA ENSEÑANZA DE PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA GENERALES

VERSIÓN ESPAÑOLA BAJO LA DIRECCIÓN DEL

Dr. AUGUSTO PI SUÑER

Numerario de la Real Academia de Medicina de Barcelona, Catedrático de Fisiología

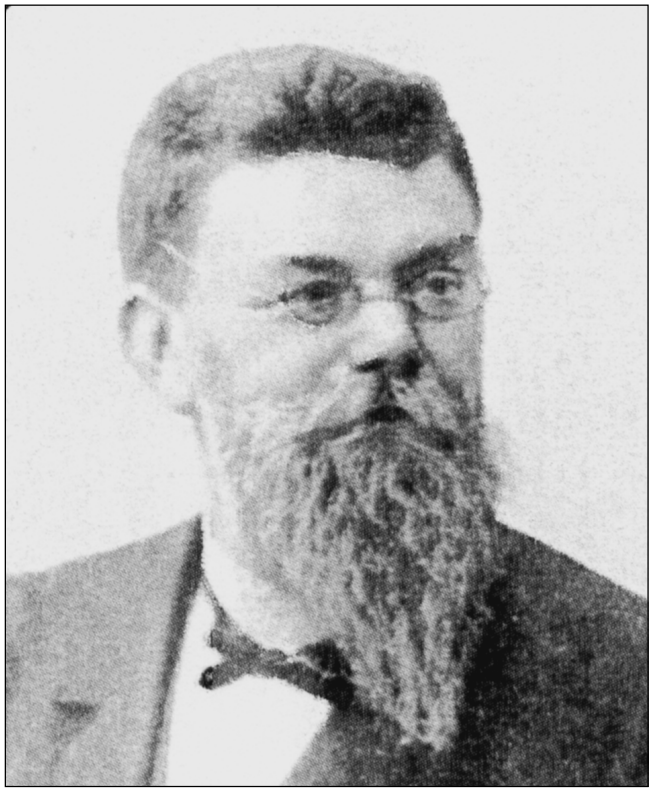
No hay más que una ciencia en medicina, y esta ciencia es la fisiología, aplicada al estado sano y al estado morboso.

CLAUDIO BERNARD.

I

MEDIOACIONES DE LA FUNCIÓN ANTIXÉNICA GENERAL

Portada de la traducció de «Terapéutica General basada en la Fisiopatología Clínica»



Joseph Grasset (1849-1918)

Rev. R. Acad. Med. Catalunya, 2009; 24: 116-117

EL 250 ANIVERSARI DEL REIAL COL·LEGI DE CIRURGIA DE BARCELONA (1760-2010)

La Fundació, l'any 1760, del Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona, és un dels fets més importants en la història de la sanitat catalana. Suposa, d'una banda, un tomb que fou decisiu, per aconseguir una millora en la qualitat de l'assistència als malalts Per altra banda està en la base, junt amb la fundació dels Col·legis de Cadis (1748) i Madrid (1787) de la igualació definitiva entre metges i cirurgians.

En aquesta obra hi hagué una persona clau, Pere Virgili (1699-1776). Els fets tenen sempre la seva dinàmica, a vegades més per l'empenta col·lectiva, altres més per l'obra d'una persona. Dins d'una línia de progrés sovint si un fet no el descobreix un investigador ho fa una altre. Molt més en el nostre temps amb el treball més col·lectiu. Altres vegades la jugada és molt més personal que no pas d'equip. D'aquest signe tenim l'obra de Pere Virgili.

Recordem que Virgili era un cirurgià, fill de pagesos benestants de Vilallonga del Camp, que es formà a Tarragona, de manera més pràctica que teòrica, es feu cirurgià militar, exercí un temps a València i fou destinat durant molts aanys a Andalusia, on al cap d'un temps passà a cirurgià de la marina.

Va ser ell qui va copsar prou clar que els cirurgians tenien un nivell molt baix i que calia donar-los una formació més sòlida. Així va aconseguir la fundació d'un primer Col·legi a Cadis l'any 1748, i després el de Barcelona el 1760. El de Madrid vindria més tard de la seva mort, impulsat per Ribes i Gimbernat, deixebles seus.

Què han significat els Col·legis de Cirurgia? Ben aviat la millora immediata del nivell de formació dels cirurgians, que va passar a ser molt més reglada, sòlida, i sotmesa a exàmens seriosos. La disciplina (eren Col·legis militars) també va ser important. La millora fou espectacular i el Col·legi va assolir un considerable prestigi. En canvi la medicina era una cosa diferent. S'estudiava a les universitats, en facultats pròpies, amb plans d'estudi molt encarcarats, gairebé sense canvis durant molts anys i amb una formació pràctica mínima. Això sí l'ensenyament es feia en llatí, la qual cosa encara era positiva, perquè significava la possibilitat d'accés a la lingua franca que era pròpia de totes les universitats d'Europa.

El què passava, però, és que la medicina —i la ciència, i la societat— estaven en època de canvis profunds. Les idees sobre la malaltia variaven (potser més de pressa que sobre la terapèutica). Mentre algunes universitats eren capdavanteres en aquests canvis altres estaven completament parades, o girades mirant enrere. Les espanyoles estaven totes en aquet grup de visió estreta, tancada, i amb pocs aspectes, gairebé cap, de progrés. A Catalunya, a més, Barcelona no tenia universitat, que estava a Cervera. Valien més el prestigi, la superioritat teòrica dels metges sobre els cirurgians, que la realitat.

Quan els cirurgians van aprendre més, i van atrapar en molts aspectes els metges, perquè tenien més ensenyament pràctic i més exigència, les diferències es van anar escurçant o canviant de signe. Això portà a lluites, algunes aferrissades, i al cap dels anys a la unificació de la professió, que no va ser definitiva a Espanya fins el pla d'estudis de 1843, inspirat per Pere Mata.

El 1760 representa doncs la creació d'una estructura que serà molt fèrtil, i també l'entrada d'un canvi ideològic molt important que va dur a una millora social i tingué una repercussió bastant immediata en la qualitat de l'assistència.

Ara la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, que s'hostatja en el mateix edifici que fou del Reial Col·legi de Cirurgia, vol recordar aquest fet i designa l'any 2010 com "Any del 250 aniversari del Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona". Diguem també que aleshores l'Acadèmia i el Col·legi, és a dir, els organismes que representaven més a la ciutat, els metges i els cirurgians, estaven realment enfrontats, tant en sentit teòric com en la pràctica d'algunes polèmiques i enemistats personals. Però amb el temps aquests problemes es van resoldre tots. Per això des d'aquí, fem una crida a la celebració de l'efemèride, amb la col·laboració de nombroses entitats.

250 ANIVERSARI DEL REIAL COL·LEGI DE CIRURGIA DE BARCELONA

(1760-2010)

JORNADES COMMEMORATIVES

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

Ajuntament de Cambrils

Ajuntament de Vilallonga del Camp

Societat Catalana de Cirurgia

Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i Balears

Arxiu Històric de les Ciències de la Salut

Rev. R. Acad. Med. Catalunya, 2009; 24: 118-119

VIDA ACADÈMICA

Quan ingressa un nou membre a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, sigui d'honor, numerari o corresponent, aquesta institució li lliura un diploma, clàssicament en pergamí, que dóna fe del seu nomenament.

El text és antic, data dels primers temps de l'Acadèmia, i fa referència a Carles III, en el regnat del qual es creà la institució el 1770 i li va concedir pocs anys després el títol de Reial.

Està escrit en llatí, llengua de la cultura aleshores, i pràcticament tothom qui el rebia l'entenia perfectament. Ara les coses han canviat, el diploma és el mateix, però de fet gairebé cap dels receptors n'entén un borrall. En el nostre ambient mèdic el llatí s'ha perdut com a llengua de lectura usual. Cal dir que, a més a més, és un llatí erudit, gens fàcil.

Qui el rep sol posar-lo en un marc en una paret, o guardar-lo en un calaix, però el text no té difusió. Per això ha semblat que valia la pena fer públic aquest escrit i donar-ne, a més, una versió catalana adaptada (és tant una traducció com una adaptació) al llenguatge del nostre temps. És un català entendible, tot i mantenint els girs i la intenció de la redacció primitiva.

Hem d'agrair al doctor Pere Miret i Cuadras, acadèmic corresponent per premi, la tasca que ha fet per ajudar-nos a recuperar part del coneixement antic de l'Acadèmia.

ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

S. P. F.*

Certament aquesta és la condició humana, l'home molt savi, després de desenvolupar i apurar fins al màxim els seus treballs científics, després de provar i comprovar amb innombrables experiments totes les coses i explorades profundament les seves causes, s'adona que a ell, home experimentat, se li presenten problemes difícils que no pot resoldre i moltíssimes coses que no coneix, que no arriba a percebre ni a entendre. Per aquesta raó, nosaltres, com moltíssims que en el món de les lletres han marcat camí, i creat notabilíssimes acadèmies, ens ha plagut atreure als més savis barons, i cridar-los i convidar-los a formar part de la nostra corporació: les seves grans investigacions, estudis, i la seva magna erudició amb què freqüentment instrueixen, siguin ajut i vulguin il·lustrar la nostra experiència, i així millorar-la i ampliar-la, i mitjançant les opinions i els treballs de tots plegats poguem portar la ciència mèdica, útil per a la humanitat, al nivell més alt i això és el que desitgem. I per tot el que a nosaltres pertany, amb els nostres sentiments i desitjos i sense escatimar esforços, ens és molt plaent presentar-vos als nostres col·legues, com a companys de l'ànima, i acollirem els vostres treballs i estudis, tant públics com privats, com si fossin nostres, fent-los públics per tractar d'aconseguir els majors fruits que puguin ser d'utilitat per a tothom. Per tot el que està expressat, feliçment i amb el desig ardent i l'aprovació pel vot satisfactori de tots nosaltres, podreu accedir al patrocini de l'augustíssim Carles tercer, poderós rei de les Espanyes, Fundador de la nostra Acadèmia i Patró generós i munificent amb tota la seva autoritat. Així, doncs, la nostra Acadèmia honorada amb l'insigne nom de la nostra regió, ha volgut acceptar a tots aquells que pel seu desig i vocació han sigut grans científics i literats, perquè més fàcilment, els que nosaltres proposem, poguessin aconseguir la meta pública del seu gloriós treball, amb l'aprovació de tots nosaltres. Per tant això que feliçment hem escollit amb bons auguris, afortunadament esperem obtenir-ho, si a tu, home il·lustre que sabem format sòlidament en l'experiència dels misteris profunds de la natura, pels teus mèrits en el món literari, t'incorporem com insigne col·laborador, en aquesta ACADÈMIA i volem acceptar-te com a SOCI, (d'honor, numerari o corresponent) per unir-te a la nostra causa. I així t'admetrem, i en la nostra societat inscriurem aquest diploma significatiu i testimoni de la teva observància científica. Obra amb prestesa i vulgue'ns comunicar i fer participants de les admirables obres del teu preclar intel·lecte i així aquesta Acadèmia es vegi honorada amb els teus estudis, il·lustrada amb les teves deduccions i les teves afortunades intervencions, com així també t'ho demana el servei etern de tot el Regne. Tinguis bona salut.

* *(Salutem Pluriman). T'enviem moltes salutacions. Així encapçalaven les cartes.*

MEDICINÆ BARCINONENSIS ACADEMIA

S. P. F.

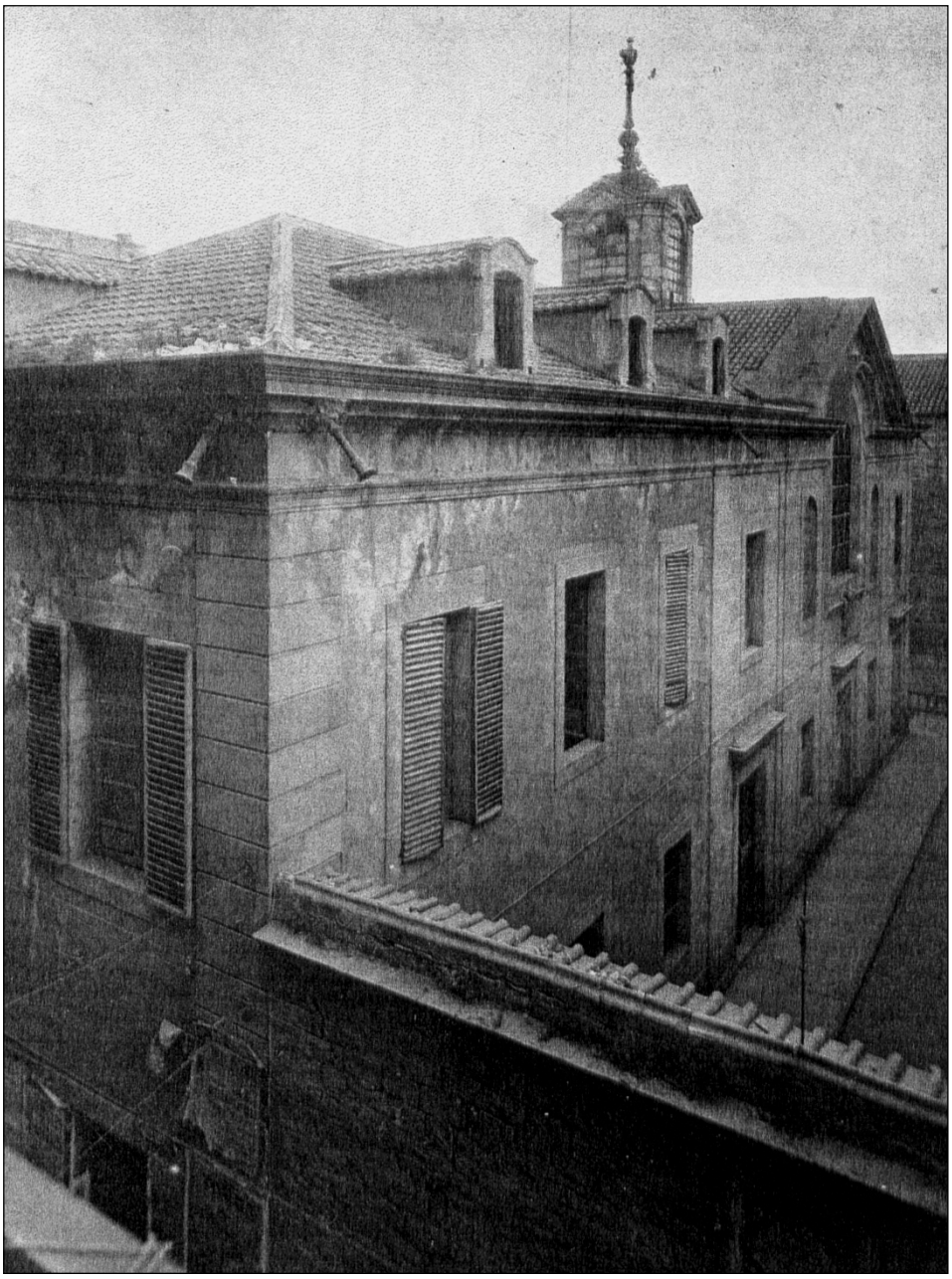
HÆC est profectò hominum conditio , vir sapientissime , ut post emensos , exanlatosque in scientíis percurrendis labores, post tentata infinita rerum experimenta , penitusque exploratas causas , quamplurima sese offerant scitu difficillima, quae nec percipere , nec penetrare valeamus. Quapropter tot , tantarumque in orbe litterario notissimarum Academiarum vestigia prementes , placuit sapientissimos allicere viros , eosque in sodalitium nostrum vocare , qui , & suis elucubrationibus , & studiis, & omnigenæ eruditionis , quibus summopere pollent , adjumentis , rem nostram valeant illustrare , & ad supremum scientiæ medico-practicæ fastigium , ad quod contendimus , mutuis hinc inde collatis consiliis attollere. Et , ut quod ad nos attinet, quæque de nobis ipsis sentimus , plane proferre liceat , nulli pepercimus labori , & nostris comitiis id semper in delitiis habuimus , ut qualem qualem , quem ex nostris , & publicis , & privatis studiis collegeramus fructum , in publicam omnium utilitatem consecraremus. Quod , quò felicius , optatiusque omnium nostrum votis satisfieret , Caroli tertii augusti , ac potentissimi Hispaniarum Regis , Conditoris nostri , litteratorumque omnium Patroni munificentissimi accessére patrocinium , & authoritas. Hic ergo pro eo vultu, quo litteras omnes benignisimè prosequebatur , earumque cultores , Academiam nostram regio nomine insignitam voluit , & nobilitatam , ut facilius , quam nobis proposueramus , gloriosam laborum nostrorum metam, attingeremus. Id quod feliciore etiam omine , fortunatioreque eventu consequuturos speramus , si te , vir clarissime , quem sacratiora naturæ arcana percalluisse scimus , quemque ob tua egregia in Rempublic. Litterariam merita, tanquam scientiæ nostræ opitulatorem reveremur , in hanc ACADEMIAM vocaremus , te Socium numerarium renuntiaremus , complecteremur. Complectimur itaque , ac sodalitium nostrum adscribimus , hoc litterario diplomate , summæ nostri in te observantiæ testimonio. Age igitur , & præclarisima ingenii tui monumenta nobis velis communia , & hanc Academiam tuis studíis adjuva , elucubrationibus illustra , tuisque votis faustissimam , æternamque in Reipub. utilitatem precare . Vale.

Datum Barcinone *anni*

Præses *Secretarium*

DOMINO DOCTORI

L'Arxiu Iconogràfic Històric de la Sanitat Catalana 'Gaspar Sentiñon'



FAÇANA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA, L'ANY 1928
(Fotografia: AIHSC - Fons: RAMC).

Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya - Volum 24, número 3, Juliol-Setembre 2009 - ISSN: 1133-32866