

# BUTLLETÍ mèdic

Col·legi Oficial de Metges  
de Lleida

Núm. 77 · Agost de 2009



# Premi Internacional Ciutat de Lleida al cardiòleg Roc Pifarré



## Sabem el valor de les seves mans

PROTECCIÓ PER A VOSTÈ I PER A LA SEVA FAMÍLIA DAVANT DE QUALSEVOL IMPREVIST

**Medicorasse li fa avinent l'assegurança d'accidents MediRisc amb garanties especials per al sector sanitari**, en funció de la seva especialitat, sense cost addicional. **MediRisc** s'ocupa especialment de les conseqüències d'una invalidesa permanent, total o parcial, a la feina diària.

**Dr. Octavi Valls, estomatòleg**

Capital assegurat en cas de mort: 3.000 €  
Capital assegurat en cas d'Invalidesa permanent: 200.000 €  
Prima total anual: 90 €

**Exemple del que cobraria en cas de:**

- 1) Pèrdua o inutilització del dit polze de la mà dreta => **200.000 €**
- 2) Pèrdua o inutilització completa de la última falange del dit índex de la mà dreta => **180.000 €**

Informi-se'n al seu Col·legi o trucant al telèfon  
**973 270 811**

www.med.es

COL·LEGI OFICIAL DE METGES DE  
LLEIDA

COML

## BUTLLETÍ mèdic

Número 77, agost del 2009

**Edició:** Col·legi Oficial de Metges de Lleida  
Rambla d'Aragó, 14, altell 25002 Lleida  
Tel.: 973 27 08 11 Fax: 973 27 11 41  
e-mail: comll@comll.es  
http://www.comll.es  
butlletimedic@comll.es

**Consell de Redacció:**

Tomàs Alonso Sancho  
Ferran Barbé Illa  
Miquel Buti Solé  
Manel Camps Surroca  
Joan Clotet Solsona  
Josep Corbella Duch  
Montse Esquerda Aresté  
Josep M. Greoles Solé  
Xavier Matias-Guiu Guia  
Jordi Melé Olivé  
Àngel Pedra Camats  
Josep Pifarré Paredero  
Manel Pons Juanati  
Joan Prat Corominas  
Joan Ribera Calvet  
Àngel Rodríguez Pozo  
Josep Ma. Sagrera Mis  
Plácido Santafé Soler  
Jorge Soler González  
José Trujillano Cabello  
Joan Viñas Salas  
Oriol Yuguero Torres

**Director:** Joan Flores González

**Edició a cura de:**  
Magda Ballester Comunicació

**Disseny i maquetació:**  
Baldo Corderroure

**Fotografia:** X. Goñi i Hermínia Sirvent

**Correcció:** Torsitrad

**Publicitat:** COML

**Fotomecànica:** Euroscript, SL

**Impressió:** Artgràfic 2010, SL

Dipòsit legal: L-842/1996 · ISSN: 1576-074 X

Butlletí Mèdic fa constar que el contingut dels articles publicats reflecteix únicament l'opinió de llurs signants

### TARIFES PUBLICITÀRIES

Preus per inserció (6 números/any)

OPCIÓ 1	
ESPAI CONTRACTAT	PREU PER NÚMERO
1 Contraportada externa	721,21 €
1 Contraportada interna	480,81 €
4 Pàgines interiors	300,51 €
<b>Preu total insercions:</b>	<b>2.404,06 €</b>

OPCIÓ 2	
ESPAI CONTRACTAT	PREU PER NÚMERO
6 Pàgines interiors	300,51 €
<b>Preu total insercions:</b>	<b>1.803,06 €</b>

OPCIÓ 3	
ESPAI CONTRACTAT	PREU PER NÚMERO
6 Mitges pàgines interiors	150,25 €
<b>Preu total insercions:</b>	<b>901,50 €</b>

Els fotolits van a càrrec del client.  
Aquests preus no inclouen el 16% d'IVA

### EDITORIAL

## L'èxit de la propaganda

Una pregunta que a alguns metges ens costa de respondre és la d'una pacient que diu: "He llegit a la premsa que hi ha una vacuna molt bona per prevenir el càncer d'úter. Creu que me l'hauria de posar?"

L'èxit de la propaganda que ha fet la indústria farmacèutica per promocionar la vacuna del papil·loma té pocs precedents. Mitjançant els anuncis publicats en revistes del cor i amb l'ajuda d'alguns líders d'opinió ben mediàtics, han creat molta alarma social i han aconseguit que els governs administrin la vacuna a totes les nenes de sisè curs d'educació primària. En l'àmbit científic s'ha criticat que aquesta decisió està més fonamentada en una resposta populista que no epidemiològica ni científica, ja que no disposem d'estudis que demostrin una evidència poblacional de prevenció del càncer.

Encara desconeixem coses tan importants com quant temps durarà la protecció, si caldrà revacunar en un futur aquestes noies, quins efectes secundaris apareixeran i com es veuran afectats els programes de cribatge. Els metges voldríem conèixer si realment s'evitarà amb aquesta vacuna que les dones pateixin càncer d'úter, que, en definitiva, és l'objectiu final que se li hauria de demanar a aquesta mesura de prevenció primària i és el que les nostres pacients volen que sapiguem a les nostres consultes.

### SUMARI

## És convenient vacunar contra el VPH?

Diferents professionals de la salut debaten sobre la conveniència de la introducció de la vacuna contra en virus del papil·loma humà (VPH)

10

## Coneixement i maneig de l'atac isquèmic transitori

Un conegut neuròleg aprofundeix sobre la isquèmia cerebral en el reportatge

18



FOTO PORTADA: © Hermínia Sirvent



## El cardiòleg Roc Pifarré, Premi Internacional Ciutat de Lleida

El cardiòleg lleidatà Roc Pifarré va rebre el passat 6 de juny el Premi Internacional Ciutat de Lleida de mans de l'alcalde de Lleida, Àngel Ros. El guardó, concedit a proposta del Col·legi Oficial de Metges de Lleida (COMLL), reconeix la tasca realitzada per Pifarré en favor de la projecció internacional de la capital lleidatana. La presidenta del COMLL, Rosa Maria Pérez, va assistir a l'acte, que es va celebrar al Saló de Sessions de l'Ajuntament de Lleida.

Roc Pifarré està reconegut com un dels millors cirurgians del món. Pifarré

és professor emèrit de cirurgia cardiovascular i toràcica al Centre Mèdic de la Universitat de Loyola a Maywood (Illinois, EUA). A més, és cap del departament de Cirurgia Toràcica i Cardiopulmonar del Centre Mèdic de la mateixa universitat a Chicago. Està especialitzat en l'estudi de l'aparell circulatori i respiratori i ha publicat centenars d'articles en llibres i revistes internacionals. Pifarré va ser el primer cirurgià que va operar enmig d'una crisi cardíaca amb resultats positius el 1972.

El cardiòleg ha rebut al llarg de la

seva carrera la Creu de Sant Jordi, la Medalla d'Or de la Ciutat de Lleida al Mèrit Científic, el certificat especial del Canadà en cirurgia toràcica, el del Consell Americà de Cirurgia General i el de Toràcica i el Premi al Mèrit Civil, atorgat pel Rei d'Espanya. És doctor *honoris causa* per la Universitat de Lleida i Lleidatà Exemplar. A més, Pifarré és president honorífic de la Fundació Roc Pifarré, que gestiona la recerca biomèdica en les institucions sanitàries de la Regió Sanitària de Lleida.

FOTO: © Hermínia Sirvent (Ajuntament de Lleida)

### Jorge Soler, nou vocal de la CAMFiC de Lleida

La vocalia territorial de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC) de Lleida va nomenar el passat 11 de juny per unanimitat Jorge Soler nou vocal de l'entitat el passat 11 de juny. El Dr. Soler, metge de família del Centre de Salut de Rambla de Ferran, pren el relleu a Núria Nadal, que ha ocupat el

càrrec durant dos anys i ha coordinat diversos tallers, comunicacions i jornades, entre altres.

Les vocalies territorials de la CAMFiC tenen la missió fonamental de representar la societat allà on estan establertes. És a dir, apropen la feina i la filosofia de la CAMFiC als socis i, per extensió, als ciutadans de tot Cata-

lunya. A més d'importar diverses activitats generals de la CAMFiC, el fet d'estar inserides en una realitat territorial concreta els permet organitzar-les d'altres adaptades al seu entorn. Les vocalies territorials esdevenen, en definitiva, les cames i els braços de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.



Jorge Soler agafa el relleu a la vocalia de la CAMFiC de Núria Nadal

## Joan Massagué apadrina els nous llicenciats en Medicina de la UdL

El prestigiós bioquímic Joan Massagué va apadrinar el passat 5 de maig els 57 llicenciats de la 27a promoció de Medicina de la Universitat de Lleida (UdL). Massagué va pronunciar la conferència *Promeses i reptes de la biomedicina actual: el cas de l'oncologia* durant l'acte de lliurament d'orles, que es va celebrar a la Seu Vella. La presidenta del Col·legi Oficial de Metges de Lleida, Rosa Maria Pérez, va participar en la cerimònia.

Joan Massagué és el director del Programa de Biologia i Genètica de Càncer del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York. També és investigador del Howard Hughes Medical Institute, professor de ciènci-



Els nous llicenciats van rebre les orles a la Seu Vella

es mèdiques a la Weill Cornell Graduate School i director adjunt de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona.

Entre les aportacions del científic a la recerca del càncer hi ha uns receptors que inhibeixen la divisió cel·lular. Ha

rebut, entre altres, el Premi Príncep d'Astúries d'Investigació Científica i Tècnica, el Premi Nacional d'Investigació Rei Joan Carles i la Creu de Sant Jordi.

FOTO: © Xavier Goñi (UdL)



Els doctors Pifarré, Pons i Andreu amb els homenatjats.

### Homenatge de Mutual Mèdica als metges grans de Lleida

Mutual Mèdica va celebrar un acte d'homenatge als metges grans mutualistes de la província de Lleida per la confiança que han dipositat en l'entitat durant més de 50 anys. La sessió va tenir lloc el 17 de juny a l'Hotel Condés de Urgel de Lleida.

Va presidir l'acte el Dr.

Alejandro Andreu, vocal del Consell d'Administració de Mutual Mèdica, que va dirigir unes paraules de felicitació als metges assistents. El van acompanyar el Dr. Manuel Pons, president de la Secció de Metges Jubilats del Col·legi de Metges de Lleida, i el Dr. Josep F. Pifarré, vocal de Mutual Mèdica, en representació del col·legi. Mutual Mèdica va obsequiar els homenatjats amb un regal. Tot seguit, l'entitat va organitzar un dinar per a tots els assistents.

### El Dr. Matias-Guiu rep el Premi Josep Trueta de Recerca Científica

El Dr. Xavier Matias-Guiu, director de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB-Lleida), cap del servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova i càtedràtic d'aquesta especialitat a la Universitat de Lleida (UdL), ha rebut el Premi Josep Trueta de Recerca Científica, que atorga l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i les Balears. Aquest guardó reconeix el projecte d'investigació del Dr. Matias-Guiu i el seu equip, integrat per 20 professionals, en el

camp de la patologia molecular del càncer ginecològic i, en concret, endometrial. El Dr. Matias-Guiu és membre del Consell de Redacció del BUTLLETÍ MÈDIC.

El Premi Josep Trueta de Recerca Científica premia els investigadors que han publicat en els últims cinc anys la seva recerca en revistes científiques internacionals. L'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i les Balears aplega els professionals de la salut de Catalunya, les Balears, València i Andorra.



Matias-Guiu amb el grup de patologia oncològica de la UdL

# Acords de la Junta de Govern del COMLL

La Junta de Govern del Col·legi Oficial de Metges de Lleida, en les seves sessions ordinàries entre el 26 de maig i el 16 de juny de 2009, ha acordat i/o tractat, entre altres, els següents assumptes:

- S'ha signat un acord de col·laboració entre el Col·legi i Barceló Viatges per tal que els metges col·legiats a Lleida puguin gaudir d'ofertes de viatges. El conveni fixa un descompte del 5% en paquets de vacances, sempre que l'import d'adquisició superi els 600 euros.
- A partir del dia 1 de juliol s'ha posat en circulació el nou imprès de certificat mèdic de defunció.
- Per a la propera tardor s'ha fet la previsió de celebrar les sessions dels Plenari i de l'Assemblea de President de l'OMC a la ciutat de Lleida, amb una sèrie d'actes annexos.

- Extinció del conveni de col·laboració entre el Col·legi de Metges de Lleida i el Banc Popular, amb efectes de 31 de juliol de 2009, per obsolescència del seu clausulat.
- Lliurada l'auditoria de la pàgina web efectuada per l'empresa Inter Digital, se n'està estudiant la seva millora.
- La Secció Col·legial de Metges de Medicina del Treball va procedir a la convocatòria d'eleccions a càrrecs de la seva Junta de Govern, que ha quedat amb la següent composició:
  - Presidenta: Dra. Montserrat Puiggené Vallverdú
  - Secretària: Dra. Assumpció Piñol Morera
  - Tresorera: Dra. Carme Riu Riu
  - Vocals: Dr. Joan A. Grau del Cerro, Dr. Gaspar Miralbé Lluelles, Dra. Montserrat Molins Borrell i Dra. Lourdes Villarte Farré



Representants de les entitats que integren l'ens

## El COMLL, membre d'un ens únic per impulsar la promoció econòmica, empresarial i territorial de Lleida

La presidenta del COMLL, Rosa Maria Pérez, va participar el passat 9 de juny en la signatura de creació d'un ens únic a Lleida per impulsar la promoció econòmica, l'emprenedoria i la innovació en el territori. Es tracta d'una iniciativa pionera a l'Estat que integren, entre altres institucions, la Diputació

de Lleida, l'Ajuntament de Lleida, la Universitat de Lleida (UdL) i les cambres de comerç de Lleida i Tàrraga. L'objectiu d'aquesta nova entitat és unir esforços per guanyar efectivitat a l'hora d'impulsar l'economia de les terres lleidatanes. L'ens treballarà per atraure capital i inversions, donar suport a la creació i gestió de fons privats destinats a la promoció econòmica de Lleida i projectar a l'exterior les empreses lleidatanes, a més d'impulsar un desenvolupament equilibrat del territori.

FOTO: © Xavier Goñi (UdL)

## Moviment de col·legiats

### ALTES

Maig: Maite Sellart Altisent, Núria Peruga Babot, Núria Llobet Carrera, Juan Carlos Samame Pérez-Vargas, Blanca Boné Verdú, María Adela Saco Álvarez, María Belén Vilanova Fillat, Yolanda Espinosa Rodríguez, Sara Moreno Fernández, Marta J. Faiges Borràs, Joana Domingo Marco, Pablo Martín Chorén Vázquez, Beatriz Enrich Álvarez, Anna March de Ribot, Julio César Canahuiri Aguilar, Pedro José Gormaz Torres, Mariana Campos Motamayor, Suyin Elisabeth Rojas Gil, Anna Mont Canela, José Aixalà Gelonch, Melissa Dayana Fernández Acevedo, Anisoara Daniela Flaugiu, Rosa Maria Cremades Estrada, Maria Mercè Pascual Queralt.

Juny: Maria Pilar Cereceda Satue, Karina Osorio Higa, Guillermo Ferreruela Sanfeliu, Luis Alberto Álvarez Castillo, Linda Roxana Pacheco Molina, Noemí Pubill Fondelva, Mónica Delia David, Jordi Escoll Rufino.

### BAIXES

Maig: 16 Juny: 7  
Entre aquestes baixes figura la del Dr. Francesc Salse Bellet, que ho ha estat per defunció.  
COL·LEGIATS EL 30-06-2009: 1.655



## Acord entre el COMLL i Viatges Barceló

La presidenta del COMLL, Rosa Maria Pérez, i el director de zona de Viatges Barceló, Francesc Tersa, van signar el passat 9 de juny un acord de col·laboració entre les dues entitats. El conveni fixa un descompte del 5% en paquets de vacances dels catàlegs propis i de majoristes preferents de l'agència de viatges per a tots els col·legiats, sempre que l'import de la compra sigui igual o superior a 600 euros.

A canvi, el col·legi rebrà un 1% de l'import de les vendes d'aquests paquets en concepte de ràpel anual, que Viatges Barceló li abonarà a final d'any. El descompte acordat no és compatible amb altres ofertes o promocions que ofereix l'agència. Els col·legiats hauran de presentar algun document que els acrediti en el moment de la compra.

# Nova unitat especialitzada en fibromiàlgia i síndrome de la fatiga crònica

L'Hospital de Santa Maria compta, des del passat mes de juny, amb la Unitat Hospitalària Especialitzada (UHE) en fibromiàlgia i síndrome de la fatiga crònica de referència a Lleida. És una de les 16 unitats d'aquest tipus que estableix la Resolució 203/VIII, de novembre de 2008, del Parlament de Catalunya per donar resposta a l'atenció dels afectats per fibromiàlgia (FM) i síndrome de la fatiga crònica (SFC).

En el primer mes de funcionament, hem fet prop de 100 visites i, de moment, no hi ha llista d'espera per a consultes externes. Tenim dos grups de pacients que s'estan sotmetent a tractament multidisciplinari, i que alternen, a la vegada, teràpia rehabilitadora- sofrologia, tractament cognitivo-conductual i teràpia ocupacional. Estem pendent, també, de començar tallers per a pacients i estem elaborant protocols d'investigació per desenvolupar amb altres especialitats dins del nostre hospital i en coordinació amb la Universitat de Lleida.

Entre les funcions de la UHE hi ha l'assessorament als equips d'atenció en el procés diagnòstic i terapèutic dels pacients amb FM i SFC, l'atenció directa als malalts derivats per a confirmació diagnòstica i l'aplicació de tractament multidisciplinari. A més, es realitza el control evolutiu periòdic dels casos greus o complexos.

La unitat està formada per dos reumatòlegs, un especialista en Medicina Interna, un metge rehabilitador, una infermera, una psicòloga clínica, dos fisioterapeutes, un terapeuta ocupacional, dos auxiliars en infermeria i personal administratiu específic. Està previst incorporar-hi una llicenciada en Ciències de l'Activitat Física i Esport i una treballadora social. Tot i que tothom té la seva tasca específica, el treball es fa en grup i la coordinació del procés assistencial dins de la UHE és a càrrec d'un reumatòleg.

Creiem, com també especifica la resolució, que ha de ser el metge o la metgessa de l'EAP qui ha de fer el diagnòstic de la malaltia i qui ha de prescriure el tractament inicial. És ell/a qui ha de dirigir la persona afectada a la UHE en les situacions següents: en cas de dubte diagnòstic, en l'assessorament terapèutic en casos complexos, en comorbiditats reumatològiques o psiquiàtriques que plantejgin dificultats de maneig, quan es vulgui aplicar tractament multidisciplinari grupal i per indicació d'un programa de psicoteràpia cognitivoconductual.

Per accedir a la unitat es demana un full de derivació o equivalent dirigit específicament a la UHE, i també es poden fer consultes a la unitat per correu electrònic: fibromialgia@gss.scs.es. Es recomana dirigir els pacients amb una anàlisi específica i radiologia del lloc de predomini del dolor.

La UHE també s'ha marcat com a objectiu unificar criteris i facilitar la coordinació entre la unitat i els diferents EAP, treballar sobre els criteris de derivació o d'avaluació i tractament i incorporar tots aquells avenços que es vagin produint. Per aquesta raó, ens hem proposat, també, posar en marxa programes de formació específics, sessions periòdiques, tallers pràctics —tant per a professionals com per a malalts afectats— i potenciar la investigació en coordinació amb els grups que treballin sobre aquestes malalties per optimitzar recursos.

El seguiment de la llista d'espera es fa amb caràcter mensual amb suport d'un programa de gestió de l'activitat de consultes externes. Existeix el compromís, com també ho especifica la resolució del Parlament, de no tenir més de 90 dies de llista d'espera per accedir a la UHE.

La ubicació física de la unitat és dins del recinte de l'Hospital de Santa Maria (al CRAS). La UHE compta amb dos despatxos i dues sales polivalentes per al tractament grupal i multidisciplinari.

Les altes xifres d'afectats per FM i SFC, sumades al fet que molts i moltes pacients s'hagin agrupat en associacions per donar força a diferents reivindicacions, i l'alta repercussió social, mediàtica i també política van provocar que el mateix Parlament de Catalunya fes la Resolució 203/VIII, de novembre de 2008, per donar resposta a l'atenció dels afectats per FM i SFC amb la creació de fins a 16 unitats funcionals, que actuarien com a suport als equips d'atenció primària en el procés diagnòstic i terapèutic dels pacients afectats per aquestes malalties i abastarien tot el territori català, amb un desplegament progressiu durant l'any 2009.

L'Hospital de Santa Maria va rebre, a principis d'aquest any 2009, l'encàrrec del Servei Català de la Salut (SCS) d'elaborar el que havia de ser el Pla Funcional com a unitat de referència de la Regió Sanitària de Lleida i Alt Pirineu i Aran. Probablement, l'elecció es deu al fet que ja havíem format part d'un grup de treball sobre el que era un nou model d'atenció a la FM i SFC de 2005, juntament amb l'EAP de Cappont. De fet, ja fa temps que estem tractant molts pacients en caràcter multidisciplinari.

Seguint les directius de la resolució del

Parlament, des del març d'aquest any, i després de mantenir diferents reunions amb els responsables del SCS, metges d'EAP i els coordinadors d'altres unitats funcionals vam elaborar l'esmentat Pla Funcional. El vam presentar al mateix SCS, als diferents EAP i a les associacions de pacients afectats a primers de juny, i vam començar a funcionar com a Unitat Hospitalària Especialitzada (UHE) el dia 8 de juny.

## Fibromiàlgia i síndrome de la fatiga crònica

La fibromiàlgia (FM) i la síndrome de la fatiga crònica (SFC) són dues malalties cròniques d'alta prevalença (2-4% de la població en la FM i 0,5-1% en la SFC), que, en els darrers anys, s'han convertit en un problema de salut de primer ordre. Poden afectar de manera molt important no tan sols la vida quotidiana de les persones afectades, sinó també el seu entorn familiar i sociolaboral. Encara que són dues malalties ben reconegudes i catalogades per la mateixa Organització Mundial de la Salut (OMS), en desconeixem l'etiologia, la sospitem, però no en sabem del cert els factors predisponents o desencadenants; hi ha molts dubtes sobre la seva fisiopatologia i els criteris clínics i diagnòstics estan en contínua discussió. Tot això fa que el seu tractament sigui, en moltes ocasions, decebedor i que les diferents alternatives terapèutiques de què es disposa en l'actualitat ho siguin sobre la simptomatologia, però que en cap cas es considerin curatives.

Aquesta manca de resposta terapèutica ha fet proliferar, en els darrers anys, diferents assaigs clínics amb una gran varietat de fàrmacs, tant sols com combinats entre si. S'han fet estudis sobre altres modalitats de tractament quant al foment de l'exercici o a la teràpia psicològica. Sí que s'ha vist una major eficàcia en els estudis publicats quan s'han combinat a la vegada les diferents modalitats terapèutiques disponibles, l'anomenat tractament multidisciplinari.

Es calcula que, a Catalunya, podria haver-hi al voltant de 160.000 persones afectades per FM i 25.000, per la SFC. A Lleida, els malalts de FM són entre 6.000 i 7.000, i entre 700 i 900, els de la SFC. La previsió de futur és incerta, com també ho és el futur de les dues malalties, encara que pensem que la prevalença anirà en augment. Es tardarà molt a saber-ne l'etiologia i la fisiopatologia, així com el tractament curatiu, però creiem que iniciatives com la que ha tingut el Parlament de Catalunya amb la creació d'aquestes UHE són bones per als pacients, i nosaltres ho hem tirat endavant amb moltes ganes i il·lusió.

**Dr. Lluís Rosselló, Dra. Carme Campoy i Dra. Carme Bordialba**  
Unitat de FM/SFC de l'Hospital de Santa Maria de Lleida



D'esquerra a dreta: Dr. Ferran Barbé, Dr. Dídac Mauricio i Dra. Núria Nadal en la inauguració de la jornada

## L'MPOC centra la III Jornada d'Actualització Pneumològica de les Terres de Ponent

L'Hospital Universitari Arnau de Vilanova (HUAV) va acollir el dia 4 de juny la III Jornada d'Actualització Pneumològica de les Terres de Ponent, certificada per l'ICS. L'objectiu de la trobada era actualitzar els coneixements en el camp de la pneumologia, de la mà de ponents de reconegut prestigi i amb una dilatada experiència professional. El director mèdic de l'HUAV, Dr. Dídac Mauricio; el cap del servei de Pneumologia de l'HUAV, Dr. Ferran Barbé, i la coordinadora de processos assistencials mèdics de la SAP Segrià-Garrigues, Dra. Núria Nadal, van inaugurar la jornada.

El Dr. Marc Miravittles, pneumòleg de l'Hospital Clínic de Barcelona, va centrar la primera ponència en el *Maneig individualitzat de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)*. El Dr. Miravittles va indicar que deixar el tabac continua sent la principal mesura terapèutica per a la malaltia i va defensar la necessitat d'aconseguir una definició permanent de l'MPOC per avançar en el seu tractament. El Dr. Joan Clotet va moderar la taula.

Tot seguit, les infermeres Esther Guiu, de l'ABS La Noguera, i Eva Ribes, de l'HUAV, van parlar sobre l'experiència de DUI en l'MPOC en l'Atenció Primària i en l'Hospitalària, respectivament. Les ponents, moderades pel Dr. Pere Farré, van exposar els protocols que se segueixen per abandonar el tabaquisme i el seguiment del malalt d'MPOC que realitza infermeria.

El tractament empíric de la pneumònia comunitària va centrar la ponència de la Dra. Mercè Garcia, microbiòloga de l'HUAV, i del Dr. Manel Vilà, pneumòleg del mateix centre. El moderador va ser el Dr. Josep Sangrà. La

Dra. Garcia va parlar de la sensibilitat als fàrmacs dels gèrmens implicats en la pneumònia comunitària (NAC) procedents de mostres de l'àmbit de l'Atenció Primària i de l'Hospitalària. La doctora va remarcar l'alta resistència del pneumococ als macròlids i a la cefuroxima, i la disminució de la resistència del pneumococ a la penicil·lina (a dosis elevades) que s'ha produït en els últims dos anys. D'altra banda, el Dr. Vilà va parlar de la necessitat d'hospitalització dels malalts de NAC, en funció de la seva gravetat. En aquest sentit, va remarcar que cal apel·lar al sentit comú i a l'experiència del metge a l'hora de tractar-los. Va indicar que en cas que el tractament es realitzi al CAP, aquest serà inicialment empíric i estarà condicionat per l'espectre etiològic i el patró de sensibilitat microbiana de la zona.

*El nen amb sibilàncies recurrents: serà un adult amb asma?* va ser el títol de la ponència de la Dra. Lúcia Sanz, pediatra de l'ABS Seròs i experta en asma infantil, que va moderar el Dr. Joan R. Rozadilla, pneumòleg de l'Hospital de Santa Maria. La Dra. Sanz va remarcar que no tots els nens preescolars amb sibilacions seran adults asmàtics. Els infants amb sibilacions són nens amb diferents patrons genètics que, per interacció amb diferents factors ambientals als quals s'exposen durant la gestació i els primers anys de vida, donaran lloc a diferents fenotips. Un 60% corresponen a sibilacions precoces transitòries i deixaran de tenir episodis abans dels 6 anys de vida. El 40% restant tenen sibilacions persistents, de les quals el 50% són atòpiques (patró inflamatori de la via aèria amb predomini d'eo-

sinòfils) i el 50% són no atòpiques (predomini de neutròfils). El diagnòstic del nen preescolar amb sibilacions es basa en criteris clínics, ja que l'exploració funcional respiratòria és difícil de realitzar per manca de col·laboració del nen i les proves al·lèrgològiques es positivitzen a mesura que augmenta l'edat de l'infant.

El Dr. Ferran Barbé, pneumòleg de l'HUAV, va moderar la ponència *Recerca i pneumologia en l'Atenció Primària*, del Dr. Pere Simonet, metge de família de l'ABS Viladecans (Barcelona), membre destacat del Grup de Respiratori de la CAMFiC i coautor del Consens Interdisciplinari de l'MPOC (CIM) de SOCAP-CAMFiC. El Dr. Simonet va destacar la dificultat de realitzar investigació en l'àmbit de la pneumologia en l'Atenció Primària. Per aquesta raó, va dir, és essencial establir una xarxa comunicativa entre els diferents grups de recerca amb l'objectiu d'aprofitar sinergies i aconseguir, així, projectes més ambiciosos i amb més possibilitats d'obtenir ajuts externs. En aquest sentit, el Grup de Respiratori-MPOC de Lleida ha iniciat un estudi sobre el perill de desenvolupar MPOC en una població de fumadors de risc.

Finalment, la Dra. Mònica Solanes i el Dr. Eugeni Paredes van fer una valoració dels 11 pòsters presentats durant la jornada. Aquest nombre suposa un increment important, tenint en compte que en la primera edició només se'n va presentar un. Es demostra així que les jornades, any rere any, desperten més interès entre professionals sanitaris dels diferents àmbits.

Grup Respiratori-MPOC Lleida

## Lleida celebra les IX Jornades d'Actualització Terapèutica

La Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC) va organitzar el passat 11 de juny les IX Jornades d'Actualització Terapèutica, que van tenir lloc a l'Aula Magna del Campus de Ciències de la Salut de la Universitat de Lleida. La jornada s'adreçava a metges de família, infermeres i estudiants de medicina.

El director dels serveis territorials de Salut a Lleida, Sebastià Barranco; la directora del servei d'Atenció Primària Segrià-Garrigues, Anna Aran, i el vicepresident de la CAMFiC, Josep M. Sagrera, van inaugurar la sessió. La conferència inaugural va anar a càrrec del Dr. Eduard Diogène, farmacòleg de l'Institut Català de Farmacologia, que va parlar sobre la difusió de l'evidència. El Dr. Diogène va qüestionar la no-publicació dels assaigs clínics amb resultats negatius i va criticar que els estudis de fàrmacs nous es mesuren contra el placebo i no contra els fàrmacs dels quals es té coneixement que funcionen. El farmacòleg va afegir que les grans revistes internacionals permeten que es publiquin estudis tendenciosos.

Posteriorment, Antònia Agustí, també farmacòloga de l'Institut Català de Farmacologia, va parlar a la primera taula rodona del maneig del pacient amb

dobles cobertures antiagregant. Agustí va argumentar que aquesta seria acceptable en els pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació del ST, portadors de stents i IAM amb augment del ST. Va afegir que no s'ha estudiat què passa en els pacients a partir de l'any de tractament. Agustí també va explicar les interaccions descrites del clopidogrel amb l'omeprazol, ja que sembla que l'associació d'aquests fàrmacs en fa perdre el poder antiagregant.

La segona taula va tractar sobre la recepta electrònica a Catalunya. El Dr. Joan Santigosa, metge de família de l'ICS; la Dra. Montserrat Cols, farmacèutica del CABE, i Arantxa Catalán, farmacèutica de l'ICS, van informar sobre la situació actual del procés de posada en marxa del nou sistema, dels problemes amb què s'han trobat i de quines són les vies per millorar el circuit.

Finalment, la Dra. Rosa Catalán, psiquiatra coordinadora del Centre de Salut Mental de l'Hospital Clínic de Barcelona, va centrar l'última taula en el maneig del pacient amb insomni i els riscos d'emprar les benzodiazepines. Les tres ponències van comptar amb un torn obert de paraules.

Vocalia de la CAMFiC a Lleida



D'esquerra a dreta: Anna Aran, Sebastià Barranco i Josep M. Sagrera

## La Secció de Metges Jubilats visita Terol, Conca i Albarrasí

Uns quinze membres de la Secció de Metges Jubilats del Col·legi Oficial de Metges de Lleida van viatjar els dies 3, 4 i 5 de juny a les localitats de Terol, Conca i Albarrasí. Els assistents van visitar, entre altres, les torres mudèjars, la plaça del Torico i la catedral de Terol. A més, durant l'estada van gaudir de les Cases Penjades i de la Ciutat Encantada de Conca, així com de les muralles i la catedral d'Albarrasí.



## "Cultures en interacció", un llibre per a la integració

Dues lleidatanes, la metgessa Mercè Tor i la sociòloga Dolors Mayoral, són les autores del llibre *Cultures en interacció* que ha publicat Edicions 62. El llibre pretén fer reflexionar sobre la convivència de diverses cultures en una mateixa societat i, per tant, de diverses formes de veure i entendre el món.

L'obra s'adreça a tothom, en especial als professionals dels serveis públics. Sanitat, Educació o Serveis Socials són institucions que han de vetllar per l'accés de tots els ciutadans en igualtat de condicions per a les quals poden ser molt útils les pautes de comportament i bones pràctiques que presenta la publicació.

La immigració que ha arribat a les societats occidentals en els últims anys ha produït un fort impacte en el seu sistema i organització, i això les ha obligat a adaptar-se a una nova situació de multiculturalitat. La convivència de diferents cultures significa diferents relacions socials, religions o formes de comunicació verbal i no verbal en el dia a dia.

La tolerància i el diàleg dels nous i dels autòctons és, segons les autores, la clau d'aquesta integració tan necessària. Admeten que no hi ha fórmules magistrals, però que perquè els immigrants participin plenament de la nova societat i dels seus valors culturals cal la col·laboració de tots els ciutadans, que han de començar deixant de banda els prejudicis.



## És convenient vacunar contra el VPH?

*La introducció de la vacuna contra el virus del papil·loma humà (VPH) en el calendari de vacunació sistemàtica té defensors i detractors. Tot i que s'ha demostrat el seu efecte preventiu sobre el càncer de cèrvix, els experts apunten que encara hi ha molts aspectes de la vacuna desconeguts. Alguns s'analitzen en aquest Butlletí Mèdic.*

### Por, poder i papil·loma

La vacuna contra el virus del papil·loma humà (VPH) no destaca només per ser la primera vacuna contra el càncer de cèrvix, sinó també per la rapidesa amb què ha estat aprovada, comercialitzada i inclosa en programes de vacunació massiva de la població dels països industrialitzats, malgrat les serioses incerteses que hi ha sobre l'efecte a llarg termini, el cost-efectivitat i la seguretat d'aquest preparat.

El càncer és una conseqüència excepcional de la infecció pel VPH, ja que en la majoria de casos les infeccions són transitòries i asimptomàtiques. Malgrat aquesta circumstància, l'etiologia viral del càncer de cèrvix és la que ha permès el desenvolupament d'una vacuna per prevenir-lo. Gardasil® va ser la primera vacuna que va aparèixer, desenvolupada per Sanofi-Pasteur i Merck. Més endavant, GlaxoSmithKline va crear la seva pròpia vacuna, anomenada Cervarix®. Ambdues són actives sobre els VPH tipus 16 i 18, que són responsables del 70% dels casos de càncer, i Gardasil®, a més, és activa sobre els tipus 6 i 11, que causen les berrugues genitals. Sembla que protegeixen durant un període de 5 anys. L'administració de la vacuna no evita que les dones hagin de continuar sotmetent-se a cribratges de citologia cervical, tant perquè la vacuna no protegeix contra tots els tipus de virus com per la incertesa que hi ha sobre la durada del seu efecte. De fet, la Comissió

Europea recomana que es disposi d'un adequat programa de cribratge abans de començar a vacunar.

L'any 2006, la majoria de països industrialitzats van aprovar la utilització de la vacuna contra el VPH, malgrat el debat que hi havia dins les seves pròpies comunitats científiques. Austràlia i Nova Zelanda, que inicialment van decidir no finançar-la, van canviar posteriorment de parer de forma radical sense que haguessin aparegut noves evidències científiques sobre el tema. A més petita escala, el mateix va passar al nostre país. La consellera Marina Geli, inicialment oposada al finançament de la vacuna, ha acabat apressant-se a organitzar programes poblacionals de vacunació, com han fet totes les altres comunitats de l'Estat. Em sembla que no és una casualitat que la vacuna s'aprovis en l'efímer mandat del ministre de sanitat Dr. Bernat Soria, que substituïa la ministra Elena Salgado. Les males llengües expliquen la seva substitució per haver endegat una dura i eficaç política de contenció dels costos farmacèutics del sistema sanitari.

El Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut ha acordat introduir la vacuna als calendaris de vacunació sistemàtica de totes les comunitats autònomes abans d'acabar l'any 2010.

*Desconexim l'efecte que tindrà la vacunació sobre la cobertura poblacional dels programes de cribratge del càncer cervical*

Recomanen administrar-la a totes les adolescents d'una única cohort d'edat compresa entre els 11 i els 14 anys.

Els objectius generals dels programes vacunals són reduir la morbiditat i la mortalitat associades al càncer cervical. En aquest cas, la relació entre les soques del VPH i la morbimortalitat són complexes i no estan gaire ben explicades. Així doncs, no hi ha cap prova directa de l'efecte de la vacuna sobre la morbiditat i la mortalitat, i caldrà molt de temps i recursos per obtenir evidències sobre aquesta relació. Tampoc coneixem l'efecte que tindrà la vacunació sobre la cobertura poblacional dels programes de cribratge de càncer cervical. Malgrat que es tracta d'una vacuna molt més cara que les altres, no hi ha hagut cap debat real sobre el seu cost-efectivitat. S'ha donat a entendre que la seva capacitat de "salvar vides" obviava tota discussió sobre el cost.

Així, és interessant analitzar el procés que ha portat la majoria de països industrialitzats a acabar aprovant i finançant la vacuna malgrat l'existència de seriosos raonaments científics i econòmics que en qüestionen la indicació. En tots els països, la indústria farmacèutica aplica estratègies per aconseguir que els seus productes siguin aprovats i finançats públicament. Influeixen sobre els líders d'opinió, la premsa o els grups que consideren més favorables als seus interessos.

Justament, al Canadà, Alemanya i els Estats Units la percepció per part de la població que MSD estava impulsant la creació d'un programa poblacional de vacunació contra el VPH va promoure una reacció contrària a la vacuna. Als Estats Units es van descobrir lligams entre el governador de Texas i MSD i es va publicar que un legislador californià tenia accions de la mateixa companyia. Similars conflictes d'interès es van identificar a Alemanya i el Canadà. Altres pressions van ser més subtils. A Austràlia, per exemple, el professor Ian Frazer, creador de la vacuna, va ser nomenat australià de l'any justament el 2006 i va aparèixer repetidament als mitjans

administrant la primera dosi de la vacuna.

Nova Zelanda, que permet la publicitat de medicaments, no va anunciar la vacuna després de la seva autorització, com efectivament es va fer als Estats Units. El laboratori fabricant va preferir esperar que fos el mateix Govern qui notifiqués el programa poblacional de vacunació gratuïta durant el període electoral. A la veïna Austràlia, el Govern també va endegar la campanya vacunal durant el període electoral.

Al nostre país no s'ha produït gaire debat al voltant de la vacuna. Han sorgit veus crítiques a títol individual, però cap societat científica s'ha mostrat significativament cautelosa davant el preparat. El programa d'activitats preventives de la semFYC, per exemple, no ha publicat cap recomanació específica sobre la vacuna. Els mitjans de comunicació, com era previsible, han estat molt favorables a la vacunació, malgrat sorgir en el nostre país els casos d'unes noies amb greus problemes neurològics apareguts immediatament després de ser vacunades.

En els països anglosaxons, els grups polítics conservadors i religiosos s'han oposat a la vacuna perquè consideren que la sensació d'impunitat que dona la protecció davant del VPH pot induir a relacions sexuals no protegides en noies massa joves o a un augment de la promiscuïtat entre les casades. Aquests arguments han tingut poc ressò mediàtic en aquests països i no s'han escoltat en el nostre.

La població, però, no ha rebut la vacuna amb el mateix entusiasme que els polítics. Malgrat disposar de poques dades de les cobertures poblacionals, dels efectes adversos i de l'impacte de la vacunació, sabem que a Ontario (Canadà) o a Suïssa, per exemple, s'han vacunat la meitat de les noies susceptibles, tot i que en ambdós països les altres vacunes assoleixen cobertures per sobre del 80%. A l'agost de 2008 s'havien descrit 10.000 casos d'efectes adversos, un 6% dels quals eren severos, com problemes de la coagulació o síndrome de Guillain-Barré. La mort de 27 dones vacunades es va atribuir a causes no relacionades amb la vacuna.

Així, malgrat les limitacions de la vacuna, els responsables polítics dels diferents països han acabat adoptant les mateixes decisions, segurament perquè han estat sotmesos a pressions similars. Tant els

### *Els defensors i els detractors de la vacunació s'han basat en la por, tant del càncer com de la promiscuïtat, per defensar les seves postures*

defensors com els detractors de la vacunació s'han basat en la por, tant del càncer com de la promiscuïtat, per defensar les seves postures i no és sorprenent que la premsa hi hagi tingut un paper destacat. Seria interessant que ciutadans i polítics disposéssim d'informació rigorosa, objectiva i no esbiaixada dels beneficis i riscos de qualsevol nou medicament abans que els governs hi aboquin immenses sumes de diners dels limitats pressupostos sanitaris. Si els polítics volen tenir alguna capacitat de decisió davant les pressions a què es veuen sotmesos per l'aparició de qualsevol nou medicament, s'han de dotar d'uns protocols i d'uns procediments transparents, objectius i rigorosos sobre els quals puguin basar les seves decisions.

**Dr. Joan Gené Badia**  
Health Policy Monitor  
Universitat de Barcelona

#### BIBLIOGRAFIA

Haas M, Ashton T, Blum K, Christianssen T, Conis E, Crivelli L. et al. Drug, sex, money and power: an HPV vaccine case study. Health Policy 1009; DOI 10.1016/j.healthpol.2009.05.002

### Vacuna contra el virus del papiloma humano: ciencia y ficción

#### Las noticias engañan

La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) promete más de lo que puede dar. Es decir, se presenta generalmente como "la vacuna contra el cáncer de cuello de útero", lo que es falso. Tan falso como presentar la vacuna contra

*Se presenta falsamente como "la vacuna contra el cáncer de cuello de útero"*

el virus de la hepatitis B como "la vacuna contra el cáncer de hígado". Con este estilo, las noticias sobre la vacuna contra el VPH han logrado crear un doble engaño:

1. La vacuna evita el cáncer de cuello de útero en todas las mujeres
2. El cáncer de útero es extremadamente frecuente como causa de muerte

Sirva de ejemplo una noticia en la revista *Jano*, de información general médica, del 4 de junio de 2009: "Constatado el beneficio de la vacuna del VPH en mujeres de 24 a 45 años". La publicación resume en este titular los resultados de un ensayo clínico publicado en *Lancet* cuya conclusión es similar, pero matizada: "The quadrivalent HPV vaccine is efficacious in women aged 24-45 years not infected with the relevant HPV types at enrollment." Es decir, los autores reducen ya la eficacia a las mujeres no infectadas con los virus contra los que se vacuna. Además, si se lee el texto, se puede comprobar que:

- El estudio se realizó en una cohorte compuesta exclusivamente por mujeres latinoamericanas, en las que la incidencia de cáncer de cuello de útero está muy por encima de las medias europea y española.
- La eficacia por intención de tratar osciló entre el 31 y el 22%, según el indicador de impacto elegido.
- El número de pacientes a tratar para la prevención de la infección por virus oncogénicos (16 y 18) es de 74 (para el 16) y de 160 (para el 18).

Si en lugar de prevención de la infección hablamos de lesiones, para evitar un CIN 1 se precisa vacunar a 46 mujeres; para evitar un CIN 2, a 196; para evitar un CIN 3, a 250, y para evitar un adenocarcinoma in situ, a 545. Como no se diagnosticó ningún cáncer de cuello de útero ni en el grupo de intervención ni en el grupo control, no se puede calcular el número necesario a tratar, que tiende a infinito.

Para poner en su sitio estos resultados conviene aclarar, además,

que el CIN 1 es una variación de la normalidad que desaparece espontáneamente y que el CIN 2 regresa espontáneamente en el 40% de los casos.<sup>3,4</sup> La noticia, no obstante, se difundió como comprobación de la eficacia de “la vacuna contra el cáncer de cuello de útero” en las mujeres, al menos hasta los 45 años. Es un engaño sin más, tanto a los médicos como a los pacientes.

La vacuna contra el VPH tiene una escasa efectividad (eficacia en la práctica), como se deduce de los ensayos clínicos cuando se consideran los resultados por intención de tratar. No se dispone de datos sobre su resultado en la práctica clínica diaria, ni siquiera de ensayos clínicos con resultados en salud en las niñas en las que se propone la vacunación. Se tienen datos de eficacia de casi el 100% (resultados de ensayos clínicos para los que cumplen todas las condiciones ideales, muy diferentes de la clínica diaria) para lesiones asociadas a los virus contra los que se vacuna

735 muertes anuales (respectivamente, de 7,11 y de 2,4 casos por 100.000 mujeres y año).<sup>10</sup> También en EE. UU. disminuye, y cada año hay unos 11.100 nuevos casos y unas 3.700 muertes por cáncer de cuello de útero.<sup>11</sup> De hecho, España es el cuarto país de Europa con menor mortalidad por cáncer de cuello de útero, sólo por detrás de Finlandia, Italia y Grecia.

Según cifras de 2005, en España mueren al año 184.894 mujeres. De ellas, el 20% de cáncer (35.798) y el 0,3% de cáncer de cuello de útero. Es decir, el 99,7% de las mujeres españolas no mueren de cáncer de cuello de útero.

Desde el punto de vista de la salud pública, la mortalidad por cáncer de cuello de útero es un problema menor. Incluso en las mujeres de 15 a 44 años, el cáncer de cuello de útero es infrecuente —es la sexta causa de muerte por cáncer, después del cáncer de mama, el cáncer de encéfalo, linfomas, leucemias y el cáncer de pulmón.

¿sería de nuevo el erario público quien se hiciera cargo de la revacunación? Además, ¿quién se hará cargo de los gastos de las reclamaciones judiciales de las mujeres que tengan cáncer de cuello de útero pese a haberse vacunado? Convendría responder a estas cuestiones antes de que se conviertan en urgentes por imperativas<sup>14</sup>.

#### Otras cuestiones no menores

Ignoramos mucho respecto a la vacuna contra el VPH, y lo que no sabemos puede ser clave. Por ejemplo, respecto al “efecto de nicho vacío”, pues la prevención de la infección por determinadas cepas de virus puede dejar el campo virgen para la infección por otras cepas de virus más agresivos, como parece ser el caso.<sup>3,4,15</sup> Desconocemos también el impacto de la vacuna contra el VPH en el comportamiento sexual de las mujeres vacunadas, así como su impacto en otras enfermedades de transmisión sexual y en los embarazos no deseados.<sup>3,4</sup>

Tampoco conocemos los efectos adversos de la vacuna contra el VPH, tanto a corto como a largo plazo.<sup>3,4,6</sup> Por ejemplo, parece que aumenta la incidencia de abortos en las mujeres vacunadas. Sin embargo, se ha insistido hasta la saciedad en la seguridad de la vacuna, como si fuera la única intervención sanitaria que careciera de efectos adversos y/o secundarios. Con ello se hace un flaco favor al conjunto de las vacunas, pues todas ellas tienen efectos adversos y no hay por qué negarlos. El engaño a la población en este sentido ha provocado el rechazo a la vacunación completa contra el VPH a raíz de los casos de “las niñas de Valencia”. En dicha Comunidad Autónoma se vacunó con la primera dosis al 79% de las niñas, el 62% se puso la segunda dosis y sólo el 34% la tercera y última. Todo un descrédito contra las vacunas.

Por último, y sin agotar el campo de ignorancia, desconocemos si es mejor la vacuna bi- o cuatrivalente, y si no valdrían la pena futuras vacunas ya en desarrollo con mayor capacidad inmunitaria y contra más cepas virales.<sup>16</sup>

#### En síntesis

La comercialización y la introducción de la vacuna contra el VPH en el calendario vacunal oficial ha sido imprudente. Lo lógico, pues, es seguir exigiendo una moratoria que dé tiempo a tomar una decisión basada en ciencia y no en ficción.<sup>17</sup>

**Dr. Juan Gervas**

*Médico general rural. Canencia de la Sierra, Garganta de los Montes y El Cuadrón. Equipo CESCA. Madrid. España*

#### REFERENCIAS

1. Constatado el beneficio de la vacuna del VPH en mujeres de 24 a 45 años no infectadas. Jano. 4 junio 2009. Disponible en: [http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/constatado/beneficio/vacuna/vph/mujeres/24/45/anos/no/infectadas/\\_f-11+iditem-6812+idtabla-1](http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/constatado/beneficio/vacuna/vph/mujeres/24/45/anos/no/infectadas/_f-11+iditem-6812+idtabla-1).
2. Muñoz N, Manaslatas R, Pitisuttithum P, Tresuksol D, Monsonegro J, Aula K et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papilloma virus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double blind trial. Lancet 2009; 373: 1949-57. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60691-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60691-7/abstract).
3. Gervas J. La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano. Rev Port Clin Geral 2007; 23: 547-55.
4. Gervas J. La vacuna contra el virus del papiloma humano vista desde el punto de vista de la atención primaria en España. Rev Bras Epidemiol 2008; 11: 505-25.
5. Sawaya GF, Smith K. HPV vaccination. More answers, more questions. N Engl J Med 2007; 356: 1991-3.
6. Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. Lancet 2007; 369: 2135-7.
7. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscope M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. CMAJ 2007; 177: 484-7.
8. Joura EA, Leodoter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Loutsky LA et al. Efficacy or quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007; 369: 1693-702.
9. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ 2007; 177: 469-79.
10. Galcerán J, Marcos R, Izquierdo A, Borrás J. Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones. En: Sanjosé S, García A (coordinadoras). Madrid: Sociedad Española de Epidemiología (4ª monografía). 2006: 15-29.
11. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chessm H, Unger E for the ACIP. Quadrivalent human papilloma virus vaccine. MMWR 2007; 56 (RR02): 1-24.
12. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. N Engl J Med 2008; 359: 821-832.
13. Brisson M, Velde N, Wals P, Boily

MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. CMAJ 2007; 175: 464-8.

14. Gervas J. Human papillomavirus vaccines. Three decent proposals. June 13 2008. Available at: <http://www.cmaj.ca/cgi/eletters/177/12/1527#19534>.

15. Haug CJ. Human papillomavirus vaccination: reasons for caution. N Engl J Med 2008; 359: 861-2.

16. Bosh X. Broad-spectrum human papillomavirus vaccines: new horizons but one step at a time. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 771-3.

17. Razones para una moratoria en la aplicación de la vacuna contra el virus del papiloma humano en España. Disponible en: <http://www.matriz.net/caps2/declaracion>.

## Vacuna contra el virus del papiloma humà: controvèrsies i oportunitats

El virus del papiloma humà (VPH) forma part de la família *Papillomaviridae*, que està formada per un grup divers de virus sense embolcall amb una doble cadena d'ADN i una nucleocàpsida proteica capaç d'induir anticossos protectors en els infectats. Es transmeten per contacte directe de persona a persona i, pel que fa als que afecten la superfície anogenital, les relacions sexuals són el principal mecanisme de transmissió.<sup>1,2</sup>

Els VPH poden produir berrugues cutànies i genitals; alguns tipus de càncer, entre els quals destaca el de cèrvix, i malalties menys freqüents, però que poden ser greus, com la papilomatosis laríngia. Tanmateix, la major part de les vegades la infecció no produeix cap símptoma i desapareix espontàniament, encara que es pot transmetre el virus mentre la infecció és present.<sup>1,2</sup>

La infecció pels VPH possiblement és la infecció de transmissió sexual (ITS) més freqüent entre els joves sexualment actius. Alguns d'aquests VPH es consideren potencialment oncògens. En concret, uns determinats tipus, poc més d'una dotzena, són els respon-

sables de la majoria dels càncers de cèrvix. Més del 50% dels casos es poden atribuir al VPH 16, i el segueix en importància el VPH 18, amb aproximadament un 17%. Aquests dos tipus són responsables d'un 70% de casos i, juntament amb alguns més (els tipus 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59 i 56) es considera que causen més del 90% dels càncers de cèrvix a escala mundial. La infecció persistent per VPH oncògens també pot causar altres càncers (anus, vulva, vagina, penis, orofaringe i cavitat oral).<sup>3,4</sup> A més, hi ha els VPH de baix risc. Els VPH 6 i 11 són responsables de més del 90% dels condilomes acuminats o berrugues genitals. Aquestes poden aparèixer a l'anus, la vulva, la vagina o al voltant d'aquestes zones: al coll uterí, al penis, a l'escrot o a les cuixes. Les berrugues poden aparèixer setmanes o mesos després del contacte sexual amb una persona infectada o pot ser que no apareguin mai.<sup>3,4</sup>

La majoria de les infeccions es resolen de manera espontània. La durada mitjana de les infeccions noves és d'uns vuit mesos, i en el 91% de les dones amb infeccions per VPH la prova de l'ADN del VPH resulta negativa dos anys després. Les infeccions pel VPH 16 tendeixen a persistir més temps que les infeccions per altres tipus de VPH, però la majoria també són indetectables al cap de dos anys.<sup>3-5</sup> Es creu que el desenvolupament gradual d'una resposta immunitària eficaç és el mecanisme més probable per a la depuració de l'ADN del VPH 5.

Moltes dones amb infeccions transitòries pel VPH poden desenvolupar cèl·lules escamoses atípiques de significat indeterminat (ASCUS, en la sigla en anglès) o lesions escamoses intraepitelials de baix grau (LSIL, en la sigla en anglès). Són anormalitats citològiques lleus que representen l'efecte citopàtic del VPH i que freqüentment mostren una regressió espontània. Menys d'un 10% de dones tindran infeccions persistents pel VPH d'alt risc i més probabilitats de presentar lesions precursors de càncer de cèrvix d'alt grau (HSIL,

## La comercialización y la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano en el calendario vacunal oficial ha sido imprudente

en mujeres de 16 a 26 años, generalmente blancas, sanas, de países desarrollados y educadas. Cuando se tiene en cuenta la intención de tratar (se incluyen todos los pacientes participantes en los ensayos, aunque no hayan cumplido las condiciones ideales) la eficacia baja al 50%<sup>5-9</sup>, y si se incluyen las lesiones no asociadas a los virus contra los que se vacuna, la eficacia baja hasta el 17%.<sup>5</sup>

En síntesis, la efectividad de la vacuna contra el VPH es muy baja en las mujeres de 16 a 45 años, y desconocida en las niñas de 12 a 14 en las que se ha promovido la vacunación universal a costa del erario público.

#### El cáncer de cuello de útero, causa muy infrecuente de muerte

Se nos dice que cada año hay en el mundo medio millón de nuevos casos de cáncer de cuello de útero, y es verdad. Pero en España la incidencia del cáncer de cuello de útero es muy baja y se mantiene estable en unos 2.100 casos nuevos y unas

El coste de una intervención sanitaria no es el dinero ni los recursos empleados en ella, sino el valor de otros servicios que se dejan de prestar. Carece de sentido gastar la mitad del total del presupuesto vacunal en la vacuna contra el VPH.

#### Desconocemos la duración de la protección de la vacuna contra el VPH

Saber la duración de la protección contra la infección del VPH es una cuestión crítica, pues de ello dependen tanto el cálculo económico (coste-efectividad) como cuestiones prácticas del tipo de la necesidad de revacunar.<sup>12,13</sup> Se trata de un virus oncogénico de acción lenta, que puede llegar a tardar 30 años en producir efecto, el tiempo mínimo que se requiere para el cambio inmunológico.

En Australia se ha logrado un acuerdo por el que las compañías farmacéuticas se harán cargo de los costes de la revacunación si la duración de la protección es de menos de 30 años. En España no hay nada al respecto y, en su caso,

*Més del 50% dels càncers de cèrvix es poden atribuir al VPH 16, i el segueix en importància el VPH 18, amb aproximadament un 17%*

en la sigla en anglès) i càncer. Actualment, no hi ha dades sobre la història natural de la infecció pel VPH en els homes.<sup>4,5</sup>

#### Freqüència de la infecció pel VPH i patologies associades

El risc d'infecció està relacionat amb l'edat precoç del començament de les relacions sexuals (als 16 anys o abans), amb el nombre de parelles sexuals que s'hagi tingut i amb la quantitat de parelles que hagin tingut aquestes. Per això, el període de major prevalença d'infecció pel VPH va des del començament de l'activitat sexual fins als 25 anys.<sup>4</sup>

La prevalença estimada de VPH en dones amb citologia cervical normal és del 10,4% a escala mundial. Per regions, les dades de prevalença estimades són del 22,1% a l'Àfrica, el 20,4% a Amèrica Central, l'11,3% a Nord-amèrica, el 8,1% a Europa i 8% a Àsia.<sup>6</sup> Les estimacions a partir de mostres poblacionals de la regió de Barcelona indiquen una prevalença d'ADN viral del 2-5%. A l'Estat espanyol es produeixen anualment uns 2.100 casos de càncer i 700 morts. Aquestes dades són les més baixes de la Unió Europea. A Catalunya, s'estima que cada any es diagnostiquen 36.594 condilomes en dones de més de 20 anys. La taxa d'incidència de càncer de cervix per 100.000 dones se situa entre 7,4 i 9, segons les dades dels registres de càncer de Girona i Tarragona. La mortalitat per càncer de cervix a Catalunya és del 2,2 per 100.000 dones, i unes 90 dones moren cada any per aquesta patologia.<sup>6</sup> A Lleida, hi hauria cada any de 14 a 18 casos de càncer de cervix i de 4 a 5 morts.

#### Vacunes contra la infecció pel VPH

Són unes vacunes inactivades produïdes mitjançant l'autoassemblatge de les proteïnes L1, obtingudes per tècniques de recombinació genètica, de la càpsida de virus del papil·loma humà de diferents tipus.<sup>4,7,8</sup> Hi ha dues vacunes disponibles: una de formada per VLP dels tipus 16 i 18 (se'ls atribueixen més del 70% de casos de càncer de cervix) i una altra que conté VLP dels tipus 16, 18, 6 i 11 (els dos darrers són els causants de més dels 90% de condilomes acuminats).

La vacunació està indicada per a la prevenció primària de la infecció pels virus del papil·loma humà dels tipus continguts a les vacunes. Les

### Les reaccions observades amb més freqüència són locals lleus al lloc d'inoculació, cefalea i, amb menys freqüència, febre moderada

dues vacunes disponibles estan indicades per a la prevenció de la lesió intraepitelial escatosa del coll uterí de grau alt (neoplàsia cervical intraepitelial, CIN 2/3) i el càncer de cervix. La vacuna tetravalent també està indicada per a la prevenció de les lesions displàstiques vulvars de grau alt (VIN 2/3) i els condilomes acuminats.

La vacuna està indicada principalment en les noies que encara no han iniciat l'activitat sexual, ja que la vacunació no modifica la història natural de la malaltia si ja s'ha produït la infecció per un tipus de VPH dels inclosos a les vacunes. A més, no estan indicades en nenes menors de 9 anys (vacuna tetravalent) ni de 10 anys (vacuna bivalent) per manca de dades sobre seguretat i immunogenicitat.<sup>7,8</sup>

L'esquema de vacunació recomanat consisteix en 3 dosis en els mesos 0, 2 i 6 per a la vacuna tetravalent i en els mesos 0, 1 i 6 per a la vacuna bivalent. No està establerta la necessitat de dosis de record. Es recomana utilitzar la pauta 0, 2 i 6, ja que és compatible amb les dues vacunes del VPH i amb la de l'HAB. En cas d'interrupció, no cal tornar a iniciar la sèrie de vacunació i les dosis endarrerides s'hauran d'administrar al més aviat possible. L'interval mínim entre la primera i la segona dosi és de quatre setmanes, i entre la segona i la tercera, de dotze. No es comptabilitzaran les dosis de vacunes que no compleixen aquests intervals mínims ni les que hagin estat administrades abans de l'edat mínima recomanada.

Atès que les vacunes actuals no cobreixen tots els tipus de VPH oncògens, la vacunació no pot substituir la prevenció secundària (cribratge de càncer de cervix), que caldrà realitzar també en les persones vacunades.<sup>9</sup>

#### Reaccions adverses i seguretat de les vacunes

Les vacunes van mostrar un bon perfil de seguretat en els assaigs clínics. Han estat autoritzades per les agències reguladores (EMA i AEMPS), on el procediment de registre implica una exigència molt

alta pel que fa a la seguretat.

Els assaigs clínics realitzats en milers de persones han demostrat un bon perfil de seguretat, equiparable al d'altres vacunes adjuvants. Les vacunes no contenen virus vius i no poden produir infecció.<sup>4</sup>

Les reaccions observades amb més freqüència són locals lleus al lloc d'inoculació (dolor, envermelliment i inflamació), cefalea i, amb menys freqüència, febre moderada. En general, són de gravetat moderada o lleu i no tenen una durada perllongada. Quant als episodis de convulsions detectats en aquest curs escolar 2008-2009 en dos nenes vacunades a València, el comitè d'experts creat amb aquesta finalitat va descartar una relació causa-efecte amb la vacuna.

#### Controvèrsies i manques de coneixement al voltant de la vacuna contra el VPH

S'ha de reconèixer que els títols d'anticossos protectors que aconsegueix la vacuna són més elevats que els que indueix la infecció natural i no hi ha proves que després de cinc anys de seguiment s'hagi produït un descens dels títols protectors. Tanmateix, encara no disposem d'una evidència definitiva sobre una eventual disminució de la immunitat. Aquest és un aspecte rellevant perquè les avaluacions econòmiques són molt sensibles a la pèrdua d'immunitat amb el temps i la necessitat d'una dosi de reforç.<sup>8</sup>

També s'ha d'admetre que l'efecte que han avaluat els assaigs són lesions precanceroses, i no pròpiament el càncer cervical. L'Organització Mundial de la Salut ha acceptat les lesions CIN-2 com a mesura de l'efecte de la vacuna, però en un 40% aquestes lesions regressen a la normalitat espontàniament.<sup>4</sup> Per això no es consideren una prova irrefutable de prevenció del càncer i, per tant, no disposem d'una evidència poblacional inqüestionable de reducció del càncer.<sup>4</sup> Tanmateix, tampoc seria ètic desenvolupar un assaig i esperar per observar casos de càncer cervical invasiu suficients quan ja es disposa d'una tècnica, el cribratge, de prevenció universal.<sup>4</sup>

També s'ha argumentat el llarg període de temps per obtenir els beneficis. Els efectes de la vacunació actual no es recolliran fins al 2030-2035, i en aquest període de temps podrien aparèixer innovacions diagnòstiques i terapèutiques que modifiquin l'escenari en el qual s'ha pres la decisió de vacunar.<sup>10-12</sup> Alguns estudis han apuntat els possibles efectes negatius de la vacuna en facilitar conductes de risc, com un menor ús del preservatiu en vacunats, o disminuir les cobertures dels programes de cribratge a través del fenomen de "compensació de riscos" (conductes negatives en vacunats en sentir-se completament protegits).<sup>10-12</sup>

El nostre territori destaca pel baix risc de la infecció pel VPH i també s'ha caracteritzat perquè té una baixa incidència de càncer cervical. Estudis comparatius internacionals assenyalen per a Espanya una de les prevalències (1,4%) més baixes del món, i també s'ha argumentat que els programes de vacunació estan menys justificats en situacions de baix risc d'infecció.

Els estudis econòmics per estimar les raons de cost-benefici també són molt dependents de la incidència, la mortalitat, els costos de cribratge, el tractament del càncer i l'augment de despesa que suposa implantar una vacunació massiva.<sup>9</sup> Les anàlisis econòmiques disponibles són favorables a la vacuna, però també s'han mostrat molt sensibles a aspectes com possibles pèrdues d'immunitat o necessitat de noves dosis de vacunes.<sup>10-12</sup> Finalment, la decisió de vacunar s'ha de confrontar amb anàlisis de cost-opportunitat en relació amb altres intervencions de salut pública que també podrien estar justificades, com càncer de còlon, accidents o obesitat, i amb les quals podria competir en un context de recursos limitats.

#### Vacunació contra la infecció pel VPH a Lleida i Catalunya

En el context valorat anteriorment, la vacunació contra el VPH s'ha incorporat al calendari de vacunes sistemàtiques seguint les decisions establertes el 10 d'octubre de 2007 al Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut (SNS). A Catalunya, es va incorporar la vacunació contra el VPH en el calendari de vacunacions sistemàtiques en l'àmbit escolar, en el sisè curs d'educació primària.

Aquesta estratègia té en compte l'existència de la prevenció secun-

dària que, no s'ha d'oblidar, cal continuar tant en les noies vacunades com en les no vacunades. La prevenció primària, mitjançant vacunes, i la secundària, a través dels cribratges, no són incompatibles, i la incorporació de la primera amb modificacions adequades de la segona ha de ser l'estratègia d'elecció en les pròximes dècades.

Per tant, en l'àmbit de la salut escolar, i d'acord amb el calendari de vacunacions, a sisè d'educació primària es recomana l'administració de la vacuna antihepatitis A+B (HAB) a tots els nois i les noies, la vacuna antivariçel·la (VVZ) als nois i noies susceptibles (que no han passat la malaltia ni han estat vacunades) i, a partir del curs 2008-2009, la vacuna contra el papil·loma (VPH) a les noies. S'ha considerat convenient l'administració simultània de la vacuna HAB i la del VPH, per tal d'aprofitar l'estratègia i els recursos ja implementats i aconseguir bones

### Els efectes de la vacunació actual no es recolliran fins al 2030-2035 i, en aquest període, podrien aparèixer innovacions diagnòstiques i terapèutiques

cobertures. A les comarques de Lleida s'han assolit cobertures de vacunació contra el VPH superiors al 90%.

#### Conclusions

La vacuna contra el VPH presenta un bon perfil immunogen per prevenir les lesions derivades de les infeccions per aquest virus amb un marge de seguretat confirmat en els mesos posteriors als programes massius de vacunacions. Per prevenir fenòmens com la "compensació de riscos", els programes de vacunacions s'han d'acompanyar de la promoció de l'ús del preservatiu i dels programes de cribratge. S'han de continuar les investigacions per confirmar que la sensibilitat de les anàlisis econòmiques a eventuals pèrdues d'immunitat o necessitat de noves dosis de vacuna no empitjoren el perfil econòmic de la vacuna. Les anàlisis cost-opportunitat són recomanables per introduir noves intervencions de salut pública.<sup>9</sup>

**Dr. Pere Godoy**

Professor titular de Medicina Preventiva i Salut Pública

#### BIBLIOGRAFIA

1. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 1: S1-15.
2. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Virus del papiloma humano: información sobre el VPH para los médicos. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/hpv/common-clinicians/sp/ClinicianBroSp-fp.pdf>
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 244-65.
4. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009; 84(15): 118-31.
5. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, Halsey N, Jenkins D. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(6): 347-56.
6. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7): 453-9.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9447): 1757-65.
8. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine 16 against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518): 1247.
9. European Centre for Disease Prevention and Control issues guidance for the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries. *Euro Surveill* 2008; 13(4). Available at: [http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n04/080124\\_3.asp](http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n04/080124_3.asp)
10. Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine.* 2009 [Epub ahead of print].
11. Woodhall SC, Jit M, Cai C, Ramsey T, Zia S, Crouch S, Birks Y,



Newton R, Edmunds WJ, Lacey CJ. Cost of Treatment and QALYs lost due to genital warts: data for the economic evaluation of HPV vaccines in the United Kingdom. Sex Transm Dis 2009 [Epub ahead of print].

12. Rogoza RM, Westra TA, Ferko N, Tamminga JJ, Drummond MF, Daemen T, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: Adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands. Vaccine 2009 [Epub ahead of print].

## Implementació de la vacuna del VPH al calendari vacunal infantil

En l'actualitat, queda ben demostrat el paper tan rellevant que ha representat, en general, la introducció de les vacunes de les malalties infeccioses pel que fa a prevenció primària de la salut. El debat sobre la vacuna recentment introduïda al calendari vacunal per fer front a la infecció pel virus del papil·loma humà (VPH) en la prevenció del càncer de cèrvix ha de situar-se en el marc científic i tècnic. S'ha d'originar a partir de la investigació i la lectura reflexiva i crítica de les publicacions científiques disponibles.

Totes les dades que hi ha fins a la data sembla que demostren el potencial d'eradicar o, si més no, reduir un càncer que, tot i ser previsible, encara afecta i mata moltes dones al món i, a més a més, en plena edat reproductiva, social, familiar i professional. Els VPH anogenitals es transmeten principalment per contacte sexual i suposen la infecció de transmissió sexual més freqüent.

L'evidència científica demostra que el càncer de cèrvix és, en realitat, una conseqüència a llarg termini d'una infecció no resolta per genotips oncogènics de l'esmentat virus. Amb aquesta vacuna, la pediatria s'incorpora a la prevenció primària del segon càncer més freqüent en la dona després del de mama. El nostre país té una baixa incidència relativa del càncer de cèrvix, encara que en els últims anys se n'ha detectat un augment dels casos. Hi ha certesa sobre l'etiologia viral del càncer de cèrvix, atès que es pot detectar l'ADN del VPH en pràcticament el 100% dels teixits cancerígens cervicals. És sabut que els VPH 16 i 18 són els causants

VACUNAS	Edad MESES				Edad AÑOS					
	0	2	4	6	12-15	15-18	3-4	6	11-12	13-16
Hepatitis B <sup>1</sup> (madres HBsAg(-))	HB <sup>2</sup>	HB <sup>2,3</sup>	HB <sup>3</sup>	HB <sup>2,3</sup>					HB <sup>4</sup>	
Difteria <sup>5</sup> Tétanos Tosferina		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		dTpa <sup>5</sup>
Polo <sup>7</sup>		VPI	VPI	VPI		VPI				
H. Influenzae b <sup>8</sup>		HB	HB	HB		HB				
Meningococo C <sup>9</sup>		MC	MC			MC <sup>9</sup>				
Sarampión <sup>10</sup> Rubéola Parotiditis					TV		TV			
Varicela <sup>11</sup>					Var		Var		Varicela	
Neumococo <sup>12</sup>		Pn7v	Pn7v	Pn7v		Pn7v				
Papilomavirus <sup>13</sup>									VPH	
Rotavirus <sup>14</sup>		ROTAV								
Gripe <sup>15</sup>					GRUPE				GRUPE	
Hepatitis A <sup>16</sup>					HA	HA			HA	

- Se puede emplear dos pautas de vacunación: a) Con inicio al nacimiento y continuación a los 2 y 6 meses de edad. b) Con inicio a los 2 meses y continuación a los 4 y 6 meses de edad. Los hijos de madres AgHBs positivos deben recibir una dosis de vacuna junto con 0,5 ml de gammaglobulina antihepatitis B en sitios anatómicos diferentes y dentro de las primeras 12 horas de vida. La segunda dosis se administrará al mes de vida y la tercera a los 6 meses. En los casos de desconocimiento del HBsAg de la madre deberá administrarse la vacuna al nacimiento e investigarlo de manera que en caso de ser positivo pueda administrarse la gammaglobulina antihepatitis B en la primera semana de vida.
- Pauta 0-2-6 meses de vacuna frente a hepatitis B.
- Pauta 2-4-6 meses de vacuna frente a hepatitis B.
- Vacunación a los 11-12 años pertenecientes a cohortes no vacunadas en el primer año de vida. Se empleará la pauta 0-1-6 meses.
- Difteria, Tétanos y Pertussis acutular en todas las dosis. Administrar la quinta dosis a los 5 años.
- Vacunación a los 13-16 años con vacuna difteria, tétanos y pertussis de adultos (baja carga antigénica) (dTPa); administrar una dosis cada 10 años en la edad adulta.
- Polo inactivada en todas las dosis. Son suficientes 4 dosis.
- Vacuna conjugada frente a Haemophilus influenzae tipo b.
- Vacuna conjugada frente a Neisseria meningitidis C.
- Sarampión Rubéola y Parotiditis: Triple vírica (TV). La segunda dosis se administrará a los 3-4 años.
- Varicela: Se recomienda la vacunación universal de niños sanos con una primera dosis a la edad de 12-15 meses, y una segunda dosis a los 3-4 años a partir de esa edad, vacunación de niños y adolescentes susceptibles.
- Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente: pauta 2-4-6 meses con una dosis de recuerdo en el segundo año de vida.
- Vacuna VPH tres dosis a niños entre 11-15 años, con pauta 0-2-6 meses si se emplea el preparado tetravalente o en pauta 0-1-6 meses si se utiliza el preparado bivalente.
- El calendario inicial deberá incluir adolescentes y mujeres hasta los 25-26 años.
- Vacuna de gripe recomendada a partir de los 6 meses a niños incluidos en las recomendaciones de la AEP, y a niños sin criterios de riesgo que sus padres o tutores lo soliciten y/o su pediatra considere oportuna su administración.
- Vacuna de Hepatitis A; recomendadas dos dosis separadas por 6-12 meses a partir de los 12 meses de edad, a los niños viajeros o en situación de especial riesgo. Administrarla a niños y adolescentes susceptibles cuyos padres o tutores lo soliciten y/o su pediatra considere oportuna su administración.

**La vacuna conferirà una alta protecció abans de l'inici de les primeres relacions sexuals**

del 70% dels càncers cervicals i que els VPH 6 i 11 són reponsables de prop del 90% de les berrugues genitals i papil·lomatosis laríngees. Atès que la infecció és precoç, és important l'estratègia vacunal: la població diana per aconseguir el

màxim potencial preventiu inclou les nenes preadolescents d'entre 10 i 14 anys. Tenint en compte que aquestes vacunes no tenen cap efecte terapèutic en dones infectades o amb lesions (la vacuna és exclusivament profilàctica), aquesta estratègia conferirà una alta protecció abans de l'inici de les primeres relacions sexuals i, per tant, abans de la primoinfecció amb el VPH.

L'Associació Espanyola de Pediatria (AEP) d'Atenció Primària entén que el desenvolupament de vacunes per prevenir el càncer de cèrvix és un salt qualitatiu de gran valor, tant per a la vacunologia com per a altres disciplines mèdi-

## Tabla II. Potencial preventivo teórico de las vacunas VPH en hombres y mujeres según los tipos vacunales contra los que protege

TIPOS VACUNALES	MUJERES	HOMBRES
16, 18	~70% de càncer de cèrvix ~70% de càncer anal, vulvar y vaginal ~65% de CIN 2/3 ~25% de CIN 1 ~65% de AIN 2/3 ~40% de VIN, VaIN ~3-10% de càncer orofaríngeo/oral Transmisión a hombres	~70% de càncer anal ~40% de càncer peneal ~65% de AIN 2/3 ~40% de PIN ~3-10% de càncer orofaríngeo/oral Transmisión a mujeres
6, 11	~90% de verrugas genitales ~90% lesiones RRP ~10% de CIN 1 Transmisión a hombres	~90% de verrugas genitales ~90% lesiones RRP Transmisión a mujeres

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar; VaIN: neo-plasia intraepitelial vaginal; AIN: neoplasia intraepitelial anal; PIN: neoplasia intra-epitelial peneal; RRP: papilomatosis respiratoria recurrente.

ques diferents de la infectologia. El Consell Internacional del Sistema Nacional de Salut (SNS) va acordar per unanimitat la inclusió de la vacuna al calendari vacunal amb data 10 d'octubre de 2007. Les recomanacions actuals del calendari vacunal de l'AEP de 2009 la inclouen als 11-12 anys (taula 1). A Catalunya es va incorporar al calendari de vacunacions sistemàtiques a l'octubre de 2008, dins el programa de vacunació escolar, a 6è curs d'educació primària.

Hi ha dues vacunes disponibles al mercat:  
 · Cervarix® (GlaxoSmithKline), contra els VPH 16 i 18.

Comercialitzada al nostre país al gener de 2008 amb un preu de venda al públic de 449 euros (tres dosis en els mesos 0, 1 i 6) i autoritzada en més de 20 països arreu del món.

· Gardasil® (Merck Research Laboratories), contra els VPH 6, 11, 16 i 18. Comercialitzada al novembre de 2007 amb un preu de venda de 464 euros (tres dosis en els mesos 0, 2 i 6).

La pauta d'administració recomanada per fitxa tècnica és a partir dels 9 anys (0, 2 i 6 mesos). Els estudis d'eficàcia i immunogenicitat han resultat excel·lents segons les

dades de nombrosos estudis publicats. El perfil de seguretat d'ambdues vacunes és molt alt. Els nois també són portadors del patògen i poden desenvolupar càncers de penis, orofaríngic i anal, aquest últim especialment en homo-heterosexuals. Més endavant s'haurà de valorar vacunar els nens, encara que de moment la vacunació només es reserva a les nenes per qüestions d'eficàcia i pel seu alt cost (taula 2).

Totes les dades publicades fins ara sembla que demostren que la vacuna produeix un benefici clínic i social elevat i superior al de la majoria d'intervencions terapèutiques del SNS, inclosos els tractaments de determinades malalties cròniques. La vacuna del VPH resulta una intervenció preventiva molt eficient.

**Dra. Maria Teresa Vallmanya Cucurull**  
 Metgessa pediatra  
 d'Atenció Hospitalària

**BIBLIOGRAFIA:**  
 Bernola E, Marinon-Torres F, De Juan F, Giménez F, Baca M et al. Vacuna frente al VHP: un nuevo reto para la pediatría. An Pediatr 2006; 65 (5): 461-9.  
 Bernola E, Giménez F, Baca M, De Juan F, Díez J et al. Calendario vacunal 2009. An Pediatr 2009; 70 (1): 72-82.  
 WHO consultation on human papillomavirus vaccines. Weekly Epidemiol Rec 2005; 35: 299-302.  
 Vacunas profilácticas frente al virus del papiloma humano. Documento de consenso de las sociedades científicas españolas.  
 Castellsagué X, Bosch FX. Avances en la prevención del cancer de útero: vacunas VPH. Farmacia Hospitalaria 2007; 31 (5): 261-263.  
 Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Butlletí d'Informació Terapèutica 2009; 21 (3). ISSN 0213-780.

**PAIMM - Programa d'Atenció Integral al Metge Malalt**

Dirigit als professionals de la medicina amb problemes psíquics i/o amb conductes addictives a l'alcohol i/o a d'altres drogues, inclosos els psicofàrmacs.

Si tens aquest problema o coneixes algú que el pateixi, el silenci no el resoldrà.

Truca ARA i t'ajudarem amb tota confidencialitat!  
 Telèfon directe Catalunya: **902 36 24 92**  
 Telèfon Lleida: **973 27 38 59**

# L'atac isquèmic transitori: coneixement i maneig

Hi ha poques situacions en medicina en què es pugui canviar la història natural d'una malaltia. L'atac isquèmic transitori n'és una. Fins a un de cada quatre infarts cerebrals establerts han estat precedits per un episodi neurològic transitori.<sup>1</sup> Malgrat això, hi ha poc coneixement dels símptomes i signes de la malaltia per part de la població<sup>2</sup> i, tanmateix, els circuits d'avaluació i tractament d'aquests pacients són millorables.

Durant el transcurs d'aquest any 2009, es desenvoluparà un pla per a l'atenció de l'AIT dins el marc del Pla Director de l'Ictus. Aprofitant aquesta avinentesa, entre el grup de recerca d'isquèmia cerebral transitòria a l'Hospital Arnau de Vilanova i l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina de Lleida es va tirar endavant un projecte per esbrinar el coneixement que hi ha sobre aquest tipus de pacients entre el col·lectiu de metges i infermeres que treballen als centres de primària i urgències.

Amb aquest objectiu, durant el mes de març de 2009 es va enviar a tots els professionals de primària una enquesta *online* on es plantejaven set qüestions:

- 1 Definició d'AIT
- 2 Simptomatologia típica d'un AIT
- 3 Necessitat d'una prova de neuroimatge
- 4 Necessitat de la realització d'una ecografia Doppler de troncs supraaòrtics
- 5 Coneixement i necessitat de la realització d'un Doppler transcranial
- 6 Actitud davant un pacient amb AIT
- 7 Coneixement del risc de recurrència després d'un AIT

L'enquesta va tenir una acceptació molt per sobre del que es preveia. Van arribar a contestar-la 334 persones: 183 diplomats en infermeria i 151 metges, amb una edat de 43,2 ± 9,1 anys. L'índex de resposta va ser molt elevat, de prop del 45% (l'enquesta es va enviar a prop de 700 professionals), superior al d'estudis fets en el món anglosaxó en què van respondre només un 10% dels enquestats.<sup>3</sup>

## Definició d'un AIT

La proporció de respostes a la pregunta sobre la definició d'AIT es mostra a la taula 1. La majoria d'enquestats (el 52%) van definir l'AIT com un dèficit transitori neurològic d'origen isquèmic de menys de 24 hores de durada. La primera descripció de la fisiopatologia

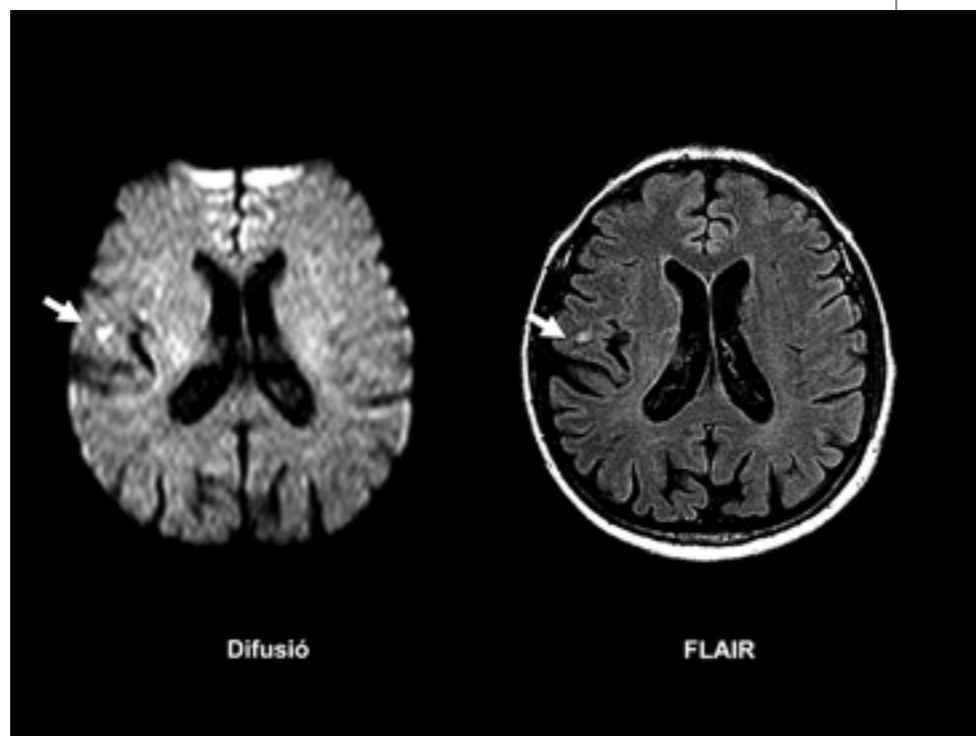
Es desenvoluparà un pla per a l'atenció de l'AIT, en el marc del Pla Director de l'Ictus, durant el 2009

L'AIT i l'infart cerebral serien dos vessants d'una mateixa malaltia, la isquemica cerebral

de l'AIT data dels anys 50, quan Fisher va descriure el cas d'un pacient ingressat per una hemiplegia esquerra i una disàrtria causada per un infart isquèmic cerebral de l'artèria cerebral mitjana dreta. Aquest pacient explicava que els dies previs a l'ictus va perdre durant uns minuts, de forma repetida i completa, la visió de l'ull dret. Malauradament, va

morir per un procés neoplàsic abdominal. En la necròpsia es va poder observar que presentava una oclusió completa de l'artèria caròtida interna dreta. Per tant, aquell pacient havia tingut episodis transitoris d'amaurosi fugaç i AIT retinians en la fase prodròmica abans de l'infart cerebral. Si s'hagués actuat a temps s'hauria pogut canviar la història natural de la malaltia cerebrovascular.<sup>4</sup>

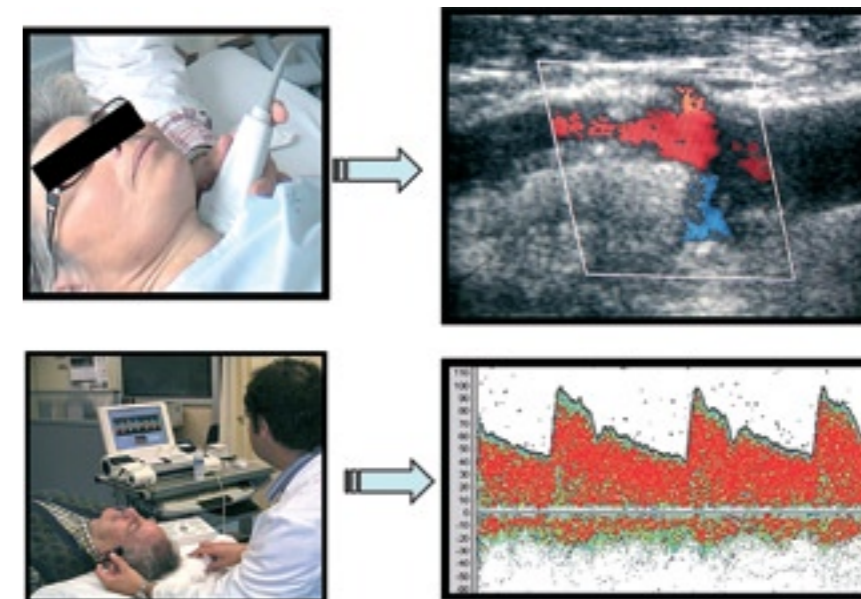
El concepte d'AIT és un concepte d'anatomia patològica i exclou de forma explícita la presència d'infart o de lesió cerebrals. L'AIT i l'infart cerebral serien dos vessants d'una mateixa malaltia, la isquemica cerebral. Des de la primera descripció de l'AIT s'ha utilitzat de forma arbitrària un límit temporal que exclouria la presència de lesió parenquimatosa. En la primera definició proposada pel mateix Fisher l'any 1958, el criteri temporal era d'hores. Posteriorment, l'any 1964, Acheson i Hutchinson van propugnar un límit temporal d'una hora. El mateix any, Marshall va considerar més adient el de 24 hores, que ha sobreviscut fins als nostres dies. En aquell moment es considerava que els



**Figura 1. Exemple: imatges de RM en un cas d'AIT**  
Pacient de 69 anys hipertens amb clínica transitòria de disàrtria i hemihipoestèsia esquerra d'uns cinc minuts de durada. A la RM cranial s'observa una regió amb difusió restringida indicativa d'una lesió isquèmica aguda.

## Taula 1. Resum dels resultats de les respostes de l'enquesta sobre el coneixement de l'AIT

	N.	%
Definició d'AIT		
< 1 hora	114	34,1%
< 24 hores	175	52,4%
Qualsevol durada	33	9,9%
Millora important	12	3,6%
Simptomatologia		
Dèficit motor	302	90,4%
Dèficit sensitiu	280	83,8%
Alteració de la parla	311	93,1%
Pèrdua del coneixement	92	27,5%
Dèficit campimètric	168	50,3%
Vertigen aïllat	101	30,2%
Neuroimatge		
No cal fer TC/RM	22	6,6%
Necessària, però no urgent	91	27,2%
TC/RM urgent	221	66,2%
Dúplex carotídi		
No és imprescindible	40	12,2%
Necessari, però no urgent	151	45,9%
Urgent	138	41,9%
Doppler transcranial		
Desconegut	201	60,4%
Necessari, però no urgent	73	21,9%
Urgent	59	17,7%
Maneig del pacient		
CCEE NRL preferent	27	8,1%
Urgències	273	81,7%
Antiagregació i estudi en atenció primària	34	10,2%
Risc recurrència		
= infart cerebral	170	50,9%
> infart cerebral	134	40,1%
< infart cerebral	30	9,0%



**Figura 2. Estudi ultrasonogràfic**  
A dalt, realització d'un dúplex de troncs supraaòrtics. S'hi observa una oclusió completa de l'artèria caròtida interna per una placa hiperecogènica, juntament amb una estenosi de l'artèria caròtida externa.  
A sota, realització d'un Doppler transcranial. S'hi observa el flux ortodròmic amb velocitats dins el marge de la normalitat de l'artèria cerebral mitjana.

símptomes havien desaparegut perquè no s'havia produït cap lesió cerebral. L'any 2002 es va fer una nova proposta de definició. Segons aquesta, l'AIT és un episodi breu de dèficit neurològic causat per isquèmia focal cerebral o retiniana de durada típicament inferior a una hora, amb evidència d'absència de lesió isquèmica cerebral.<sup>5</sup> Aquesta nova proposta es fonamentava en dos fets. El primer, que mitjançant les noves seqüències de difusió de ressonància magnètica, malgrat la transitorietat dels símptomes, es podien detectar lesions isquèmiques en el 50% dels pacients. En aquell moment es creia que hi havia una clara relació entre la presència de lesions agudes i la durada de la simptomatologia. El segon fet era que, segons els estudis clínics, la majoria d'episodis d'AIT duraven menys d'una hora. A més, si, per exemple, valorem un pacient a Urgències amb un ictus agut de més d'una hora de durada, la probabilitat que la simptomatologia es resolgui completament en les següents hores és de menys del 2%, segons l'estudi NINDS.<sup>6</sup>

Malgrat aquestes reflexions, hi ha diversos arguments per mantenir la definició clàssica amb un límit temporal d'una hora. Fins ara, excepte en comptades excepcions, la nova definició no ha estat referendada per organitzacions o societats científiques neurològiques.<sup>7</sup> Segons un estudi que engloba dades dels 10 principals treballs sobre AIT i ressonància amb seqüències de difusió, no hi ha cap relació clara entre la durada dels símptomes i la presència de lesions agudes en aquestes seqüències.<sup>8</sup> A

més, els estudis clínics més rellevants que estan recollits en una metaanàlisi utilitzen el criteri temporal de 24 hores.<sup>9</sup> La nova definició només s'ha utilitzat en assajos clínics farmacològics com el WARSS, el RESPECT, el ProFESS i el CLOSURE I. Un altre aspecte que juga en contra de la nova definició és que un mateix pacient és classificat de forma diferent en funció de les exploracions complementàries que se li realitzin.

## Simptomatologia de l'AIT

La taula 1 mostra els resultats sobre el coneixement de la simptomatologia dels pacients que tenen un episodi compatible amb un AIT. La simptomatologia que refereix o presenta el pacient depèn del territori vascular afectat. Així, l'isquèmia del territori vascular carotídi esquerre cursarà amb dèficits motors i sensitius contralaterals, alteració del llenguatge probablement en forma d'afàsia o disfàsia i dèficits visuals, com ara l'amaurosi fugaç si hi ha una oclusió de l'artèria oftàlmica o bé una hemianòpsia homònima contralateral si el territori afectat és d'algunes de les branques posteriors de l'artèria cerebral mitjana esquerra. El territori vascular carotídi dret es caracteritza, com l'esquerre, per dèficits motors i sensitius contralaterals. En persones destres, l'alteració del llenguatge és en forma de disàrtria, mentre que els signes o símptomes si hi ha afectació cortical seran l'apràxia, l'hemianòpsia contralateral o la quadrantanopia i l'extinció sensitiva o visual. La tetraparesia, la diplopia binocular, l'atàxia i els dèficits campimètrics són típics de l'afectació

**Taula 2. Recomanacions de les principals societats neurològiques sobre l'AIT**

Avaluació inicial	American Stroke Association 2009	National Stroke Association 2006	Societat Espanyola de Neurologia 2006	Societat Europea de Neurologia 2008
Moment	Precoç	< 24-48 h	Valoració ràpida	Aviat
Hospitalització	Recomanada en casos concrets	Pot ser considerada per millorar la teràpia precoç i la prevenció secundària	Recomana la valoració per un neuròleg	Recomanada en casos concrets
Anàlisi de laboratori	Hemograma, plaquetes, bioquímica, perfil lipídic	Hemograma, plaquetes, bioquímica, perfil lipídic, glicèmia	Glicèmia capil·lar, hemograma, bioquímica general, perfil lipídic	Glicèmia capil·lar, hemograma, bioquímica general, perfil lipídic, PCR
ECG	Recomanat	Recomanat	Recomanat	Recomanat
Neuroimatge	RM preferible Neuroimatge el mateix dia	TC o RM	TC cranial RM si està disponible	RM preferible
Estudi vascular	Ultrasonografia, angio-RM o angio-TC	Ultrasonografia, angio-RM, angio-TC, Doppler TC	Ultrasonografia, angio-RM, angio-TC, DTC	Ultrasonografia, angio-RM, angio-TC, DTC
Endoarteriectomia carotídia	< 14 dies	< 14 dies	< 14 dies	< 14 dies

del territori vertebrobasilar del cervell. Cal tenir present que el vertigen aïllat i les pèrdues de coneixement aïllades, sense afectació de parells cranials, no són suggestives d'isquèmia cerebral. En la nostra enquesta, el símptoma més reconegut és el dèficit motor, però l'alteració campimètrica només ha estat assenyalada en la meitat dels enquestats, mentre que prop d'un 30% creu, de forma errònia, que el vertigen aïllat i la pèrdua de coneixement són degudes a un AIT.

**La neuroimatge en l'AIT**

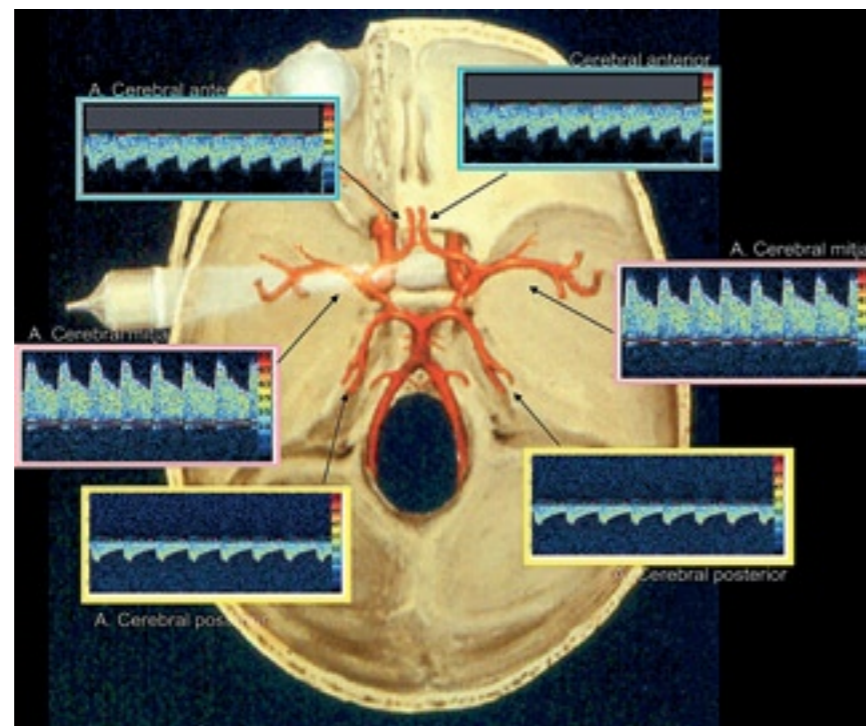
Podem dir que hi ha un clar consens entre diferents societats científiques neurològiques sobre la necessitat de fer una prova de neuroimatge urgent en el pacient amb un ictus transitori (taula 2). La TC cranial ajuda a descartar diagnòstics alternatius (lesions ocupants d'espai, hemorràgies...) en aproximadament el 5% dels pacients clínicament catalogats com a AIT.<sup>10</sup> En aquests casos, l'administració d'antiagregació podria tenir conseqüències deletèries per al pacient. Si posem com a exemple l'estudi holandès (Dutch TIA Trial), que inclou un total de 606 pacients, en un 13% es va demostrar un infart cerebral possiblement responsable de la clínica, mentre que un 19% dels pacients tenien una lesió isquèmica.<sup>11</sup> La presència de lesions agudes en la TC multiplica per quatre el risc d'ictus isquèmic a curt termini.<sup>12</sup>

La ressonància magnètica (RM) té més sensibilitat que la TC a l'hora de detectar lesions isquèmiques cerebrals. En estudis realitzats en pacients amb AIT, entre el 46% i el 81% dels pacients mostren lesions.<sup>13-15</sup> La introducció de les noves

seqüències de difusió que detecten l'edema citotòxic que apareix en la isquèmia aguda permet diferenciar les lesions responsables de la clínica actual de les antigues (figura 1). S'estima que aproximadament la meitat dels pacients tenen lesions en difusió i que l'aparició d'aquestes lesions es correlaciona amb la durada dels símptomes.<sup>16</sup> Els resultats de les seqüències de difusió ajuden a determinar el territori vascular afectat

i el mecanisme fisiopatològic implicat en el desenvolupament de la clínica.<sup>17</sup> A més a més, diversos treballs, tot i basarse en cohorts petites, han demostrat la pitjor evolució clínica dels pacients amb episodis transitoris associats a lesions isquèmiques agudes en aquest tipus de seqüències.<sup>18-22</sup>

Com es pot observar a la taula 1, dos de cada tres enquestats reconeixen la idoneïtat de la realització d'una TC o



**Figura 3. Esquema de la realització d'un Doppler transcranial. Amb el Doppler transcranial, podem identificar les diferents artèries intracranials mitjançant dues variables: la profunditat de la insonació i la direcció de la sonda d'ultrasons.**

una RM cranial urgent en un pacient amb AIT.

**Dúplex carotídi**

L'arteriosclerosi extracranial es considera la responsable d'aproximadament entre el 15% i el 25% dels ictus isquèmics. Hi ha un elevat risc de recurrència precoç entre els pacients amb estenosi extracranial greu simptomàtica (figura 2). Aquest risc arriba al 5,5% durant les primeres 48 hores i és del 20,1% als 90 dies.<sup>23</sup> El dúplex de troncs supraaòrtics es considera una eina diagnòstica ràpida, econòmica i amb una bona sensibilitat i especificitat (d'aproximadament un 90%) en mans expertes per a la detecció d'estenosis responsables de la clínica del pacient. Tenint en compte l'alt risc de recurrència precoç en la patologia arterioscleròtica extracranial, es recomana realitzar un estudi de troncs supraaòrtics a tots els pacients amb AIT en les primeres 48 hores d'instauració de la clínica. El benefici demostrat de la realització d'endarterectomies o angioplasties, sobretot si es realitzen durant les primeres dues setmanes de seguiment, reforça encara més la utilitat de la realització de proves diagnòstiques precoces.<sup>24</sup>

En la nostra enquesta, tan sols poc més del 10% considera que aquesta prova no és necessària i un 40% en reconeix la urgència.

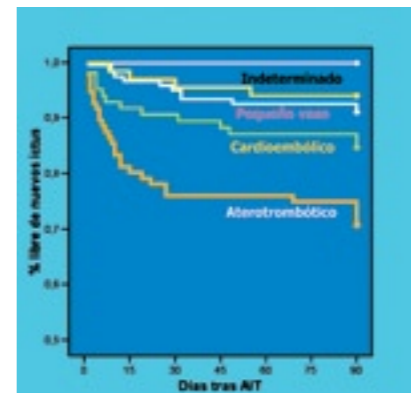
**Doppler transcranial**

Aquesta prova diagnòstica pròpia dels neuròlegs és una desconeguda entre els professionals de la salut de les nostres contrades (el 60% no sap el que és). El Doppler transcranial (DTC) és un test àmpliament aprovat per a la detecció d'estenosis intracranials i d'oclusions arterials (figura 3). És una prova barata, ràpida i que en mans expertes aconseguim uns nivells de sensibilitat i especificitat òptims (del 73-100% i el 89-99%, respectivament). El DTC també permet identificar l'existència d'una comunicació dreta-esquerra, que habitualment és sinònim de la presència d'un foramen oval permeable.<sup>25</sup> L'aterosclerosi intracranial que detecta el DTC és la principal causa d'ictus en els països asiàtics. En la població europea constitueix aproximadament entre el 6% i el 10% de tots els infarts isquèmics. D'aquests, un 25% són precedits d'AIT.<sup>26</sup> L'antecedent d'AIT podria posar de manifest una major inestabilitat de la placa ateroscleròtica. A més, la presència d'estenosi intracranial en tàndem amb estenosis extracranials empitjora el diagnòstic a curt termini.

Un estudi realitzat a l'Hospital Vall d'Hebron va evidenciar la utilitat de la realització de l'estudi ultrasonogràfic precoç a Urgències, tant intracranial com extracranial. En aquest treball es va observar que la recurrència dels

**Taula 3. Principals conceptes de l'AIT**

- 1 El criteri temporal de 24 hores és el més acceptat en la pràctica clínica
- 2 Hi ha un alt risc de recurrència precoç després d'un AIT. AIT = URGÈNCIA MÈDICA
- 3 El pronòstic de l'AIT depèn de la seva etiologia. L'etiologia ateromatosa, tant intracranial com extracranial, és la de més risc
- 4 La prova de neuroimatge és imprescindible
- 5 La simptomatologia típica de l'AIT són els dèficits motors i sensitius, les alteracions campimètriques, l'amaurosi fugaç i l'alteració del llenguatge. El vertigen aïllat i la pèrdua de coneixement no són suggestives d'isquèmia cerebral o retiniana
- 6 L'estudi ultrasonogràfic intracranial i extracranial és de gran utilitat en el maneig del pacient amb AIT



**Figura 4. Corba de supervivència que mostra el patró de recurrència d'ictus de pacients amb AIT deguts a estenosi intracranial, estenosi carotídia > 50% i AIT d'etiologia no ateromatosa (adaptat de Purroy et al. Med Clin (Barc) 2009, en premsa)**

pacients amb una estenosi intracranial es produeix fins i tot més d'hora (durant la primera setmana de seguiment) que la dels pacients amb estenosi extracranial.<sup>27</sup>

**Maneig del pacient amb AIT**

Amb bon criteri, 4 de cada 5 enquestats consideren que el maneig inicial del pacient amb AIT ha de ser a Urgències.

Aquest fet està recolzat per l'alt risc de recurrència precoç després d'un AIT. L'AIT ha de ser considerat una urgència mèdica i, per tant, hauria de ser derivat al servei d'Urgències d'un hospital, on, d'acord amb les recomanacions de les principals societats neurològiques (taula 2), s'ha d'efectuar una prova de neuroimatge, una anàlisi general que inclogui un hemograma, una bioquímica i, especialment, una glicèmia capil·lar. Les hipoglicèmies poden fer quadres clínics transitoris que poden simular un AIT. Aquest bon maneig del pacient amb AIT s'hauria de completar amb un estudi ultrasonogràfic que inclogui la circulació extracranial i la intracranial.

Recentment, s'han publicat diversos estudis sobre el benefici de l'atenció urgent i la instauració de teràpies de forma precoç en aquests pacients. L'estudi francès SOS-TIA<sup>28</sup> demostra que l'atenció de més de 1.000 pacients en una clínica dedicada al diagnòstic de pacients amb AIT durant 24 hores permet l'aplicació de mesures terapèutiques immediates i disminueix el risc de recurrència en un 80%. Igualment, a Anglaterra, l'avaluació urgent —comparada amb l'avaluació habitual, que té una demora de 20 dies— redueix el risc de recurrència d'ictus.<sup>29</sup>

**Risc de recurrència**

Com ja s'ha comentat repetidament, el risc de recurrència és elevat després d'un AIT. Si ens fixem en els conceptes de cardiopatia isquèmica, l'AIT equivaldria a l'angor i, per tant, és una situació que cal estudiar amb cura. Si comparem el risc de recurrència d'ictus d'un AIT amb el d'un infart cerebral establert, la possibilitat d'un nou infart cerebral als 90 dies dobla la que presenten els pacients amb clínica establerta.<sup>30</sup> Això indicaria que el procés isquèmic encara és molt inestable i obriria una porta a l'actuació precoç. És molt important tenir en compte que el risc de recurrència és establert per l'etiologia de l'episodi, i que els AIT d'etiologia ateromatosa són els de més risc.<sup>31</sup>

En la nostra enquesta, només el 9% considera que el risc de recurrència de l'AIT és inferior al d'un infart cerebral amb clínica establerta.

**Realitat de l'AIT a Lleida**

El paper del metge de medicina de família és fonamental a les nostres contrades. Actualment, 4 de cada 5 persones amb clínica transitoria que arriben al servei d'Urgències de l'Hospital Arnau de Vilanova hi són derivades des de l'atenció primària. Tanmateix, en una enquesta feta entre població rural de la zona del Baix Segrià, gairebé 9 de cada 10 consultaria el seu metge de capçalera.<sup>2</sup>

Al servei de Neurologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova, dins el

]]] marc de la Facultat de Medicina de Lleida i l'IRBLLEIDA, des de fa tres anys hi ha un grup consolidat d'isquèmia cerebral transitòria. Fruit d'aquests estudis, sabem que les causes amb més risc de recurrència entre els nostres pacients són l'estenosi intracranial i l'oclusió carotídia (figura 4). Com a conseqüència del tractament mèdic ajustat i, sobretot, de les teràpies de revascularització precoces (tromboendarterectomia i angioplàstia carotídia, figura 5), s'observa un risc de recurrència als tres mesos inferior al que s'esperava.<sup>32</sup> També es desenvolupa el paper pronòstic de la presència de lesions agudes en les seqüències de difusió.<sup>33</sup> Sembla molt atractiu poder seleccionar els pacients amb més risc de recurrència i que segurament es beneficiaran d'un ingrés a la unitat d'ictus amb variables purament clíniques com les que s'inclouen a l'escala ABCD<sup>2</sup><sup>34</sup>: edat > 60 anys, clínica motora o d'alteració de la parla, durada dels símptomes superior a una hora, xifres de pressió arterial elevades en el moment de l'avaluació i antecedent de diabetis mellitus. Però l'aplicabilitat d'aquesta escala en població espanyola<sup>32, 35</sup> i, concretament, en una cohort de pacients amb AIT valorats al servei de Neurologia de l'Arnau no ha estat demostrada. Totes aquestes dades encoratgen a buscar noves escales que incloguin no només dades clíniques, sinó també dades ultrasonogràfiques<sup>31, 32</sup>, de neuroimatge<sup>19, 36</sup> i, possiblement, de biomarcadors<sup>37</sup> (FIS PI081398). En aquest sentit, s'ha desenvolupat el

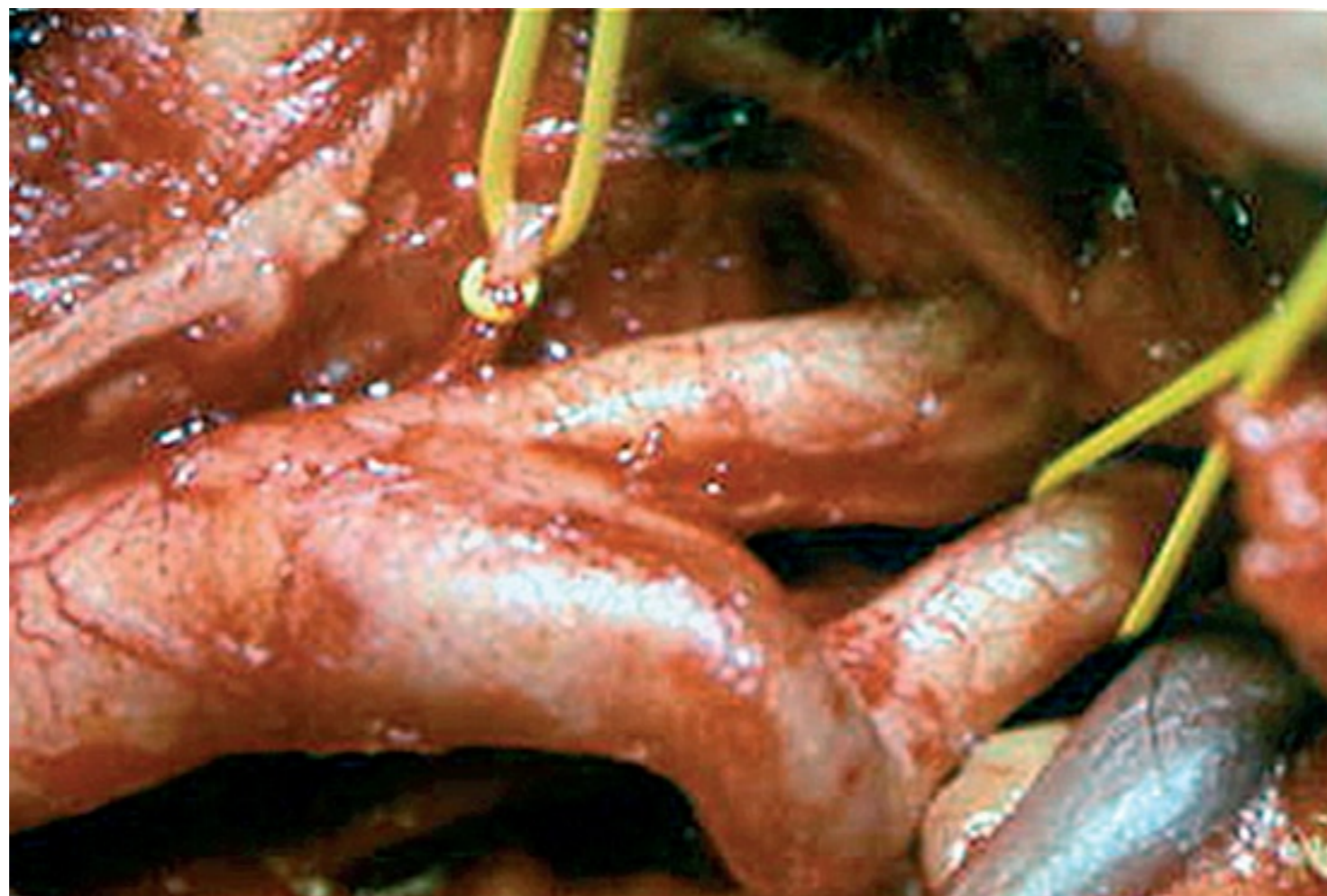


Figura 5. Imatge d'una tromboendarterectomia

*Proyecto español del manejo y evaluación de los pacientes con un ataque isquémico transitorio* (Promapa), que és un estudi multicèntric coordinat des de Lleida per establir predictors de recurrència d'ictus en la població espanyola. D'altra banda, amb l'Insitut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina de Lleida es planteja tirar endavant un projecte ambiciós (*Proyecto de intervencionismo multifactorial en pacientes con ictus transitorio*) sobre la capacitat del control estricte dels factors de risc cerebrovasculars des de primària i la seva repercussió sobre l'evolució d'aquests pacients.

**Pla català d'AIT**

Tenint en compte el coneixement i l'evidència científica disponibles en l'actualitat, el gener de 2008, el Pla Director de la Malaltia Vascular Cerebral (PDMVC) va reunir un grup de treball format per neuròlegs de diferents àmbits territorials amb la missió de redactar un protocol d'actuació en l'ictus transitori, l'AIT. Aquest pla remarca el concepte que l'AIT ha de ser considerat una veritable urgència. Per tant, qualsevol pacient amb sospita d'un AIT que tingui bona qualitat de vida ha d'anar a Urgències perquè se li faci un estudi diagnòstic precoç que inclogui una prova de neuroimatge durant les primeres 24 hores d'evolució i un estudi ultrasonogràfic en les primeres 48 hores. Aquest bon exercici es complen en els casos en què la responsable

de la clínica sigui una estenosi greu de l'artèria caròtida interna amb una tromboendarterectomia o una angioplàstia en les dues primeres setmanes després del diagnòstic (figura 4).

**Conclusions**

L'isquèmia cerebral transitòria ha de ser considerada una urgència mèdica (taula 3). El pacient amb un AIT es beneficia d'un estudi exhaustiu que permeti instaurar les estratègies terapèutiques.

**Dr. F. Purroy García**

Neuròleg Hospital Arnau de Vilanova de Lleida

Coordinador del grup de neurociències aplicades a l'IRBLLEIDA  
Professor associat de la Facultat de Medicina (UdL)  
fpurroy@arnau.scs.es

Col·laboradors del grup

d'isquèmia cerebral transitòria  
Servei de Neurologia de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida:

**Dr. Alejandro Quilez, Dr. Jordi Sanahuja, Dr. Luis Brieva, Eloïsa Setó**  
Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina de Lleida  
Institut de Diagnosi per la Imatge (IDI): **Dra. M. Isabel Gil, Dr. Robert Begué, Dr. Javier Díez, Dra. Carmen Salas, Dra. Cristina Vicanci**  
Centre d'Assistència Primària Balafía-Pardinyes: **Dr. Antoni Plana**  
Hospital de Santa Maria: **Dr. Gerard Piñol-Ripoll**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005; 64: 817-820.  
2. Oró M, Sanahuja J, Hernández L, Setó E, Purroy F. Grado de conocimiento del ictus entre población de área rural en la provincia de Lleida. *Rev Neurol* 2009; 48: 515-519.  
3. Nguyen-Huynh MN, Fayad P, Gorelick PB, Johnston SC. Knowledge and management of transient ischemic attacks among US primary care physicians. *Neurology* 2003; 61: 1455-1456.  
4. Fisher CM. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med* 2002; 347: 1642-1643.  
5. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-1716  
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.  
7. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Albers MJ, Chaturvedi

S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2009.  
8. Shah SH, Saver JL, Kidwell CS, Albers GW, Rothwell PM, Ay H, Koroshetz WJ, Inatomi Y, Uchino M, Demchuk AM, Coutts SB, Purroy F, Álvarez-Sabín J, Sander D, Sander K, Restrepo L, Wityk RJ, Marx JJ, Easton JD. A multicenter pooled, patient-level data analysis of diffusion-weighted MRI in TIA patients. *Stroke* 2007; 38: 463.  
9. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1063-1072.  
10. García-Moncó JC, Marrodan A, Foncea Beti N, Gómez Beldarrain M.

Condiciones que simulan un ictus y un ataque isquémico transitorio: análisis prospectivo de los factores de riesgo y perfil clínico en un hospital general. *Neurología* 2002; 17: 355-360.  
11. Koudstaal PJ, Van Gijn J, Frenken CW, Hijdra A, Lodder J, Vermeulen M, Bulens C, Franke CL. TIA, RIND, minor stroke: a continuum, or different subgroups? Dutch TIA Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 95-97.  
12. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: 2894-2899.  
13. Kimura K, Minematsu K, Wada K, Yonemura K, Yasaka M, Yamaguchi T. Lesions visualized by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in transient ischemic attacks. *J Neurol Sci* 2000; 173: 103-108.  
14. Fazekas F, Fazekas G, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H. Magnetic resonance imaging correlates of transient cerebral ischemic attacks. *Stroke* 1996; 27:

607-611.  
15. Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, Timmis AD. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1266-1270.  
16. Kidwell CS, Warach S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke* 2003; 34: 2995-2998.  
17. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-1180.  
18. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Wu O, Schwamm LH, Sorensen AG. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol* 2005; 57: 679-686.  
19. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Álvarez-Sabín J. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004; 35: 2313-2319.  
20. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD,

Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005; 57: 848-854.  
21. Boulanger J-M, Coutts SB, Eliasziw M, Subramaniam S, Scott J, Demchuk AM. Diffusion-weighted imaging-negative patients with transient ischemic attack are at risk of recurrent transient events. *Stroke* 2007; 38: 2367-2369.  
22. Calvet D, Lamy C, Touze E, Oppenheim C, Meder JF, Mas JL. Management and outcome of patients with transient ischemic attack admitted to a stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24:80-85  
23. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004; 170: 1105-1109.  
24. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet Neurol* 2004; 363: 915-924.

25. Klotzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994; 44: 1603-1606.  
26. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, González-Sánchez MA, Álvarez-Sabín J. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 2001; 32: 2898-2904.  
27. Purroy F, Montaner J, Delgado Martínez P, Arenillas Lara JF, Molina CA, Santamarina E, Quintana M, Álvarez-Sabín J. Utilidad de la realización de un estudio ultrasonográfico precoz en el pronóstico a corto plazo de los pacientes con un ataque isquémico transitorio. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 647-650.  
28. Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot J-M, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul P-J, Amarenco P. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007; 6: 953-960.

29. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2007; 370: 1432-1442.  
30. Johnston SC, Easton JD. Are patients with acutely recovered cerebral ischemia more unstable? *Stroke* 2003; 34: 2446-2450.  
31. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Álvarez-Sabín J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke* 2007; 38: 3225-3229.  
32. Purroy F, Begué R, Quilez A, Piñol-Ripoll G, Sanahuja J, Brieva L, Setó E, Gil MI. Implicaciones diagnósticas del perfil de recurrencia tras un ataque isquémico transitorio. *Med Clin (Barc)* 2009.  
33. Purroy F, Begué R, Quilez A, Piñol-Ripoll G, Sanahuja J, Brieva L,

Seto E, Gil MI. The California, ABCD, and unified ABCD2 risk scores and the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging in TIA patients. *Stroke* 2009.  
34. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet Neurol* 2007; 369: 283-292.  
35. Purroy F, Molina CA, Montaner J, Álvarez-Sabín J. Absence of usefulness of ABCD score in the early risk of stroke of transient ischemic attack patients. *Stroke* 2007; 38: 855-856.  
36. Purroy F, Begue R, Quilez A, Piñol-Ripoll G, Sanahuja J, Brieva L, Seto E, Gil MI. The California, ABCD, and unified ABCD2 risk scores and the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging in TIA patients. *Stroke* 2009; 40: 2229-2232.  
37. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Arenillas JF, Chacon P, Quintana M, Álvarez-Sabín J. C-Reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 60-66.

# Tratamientos dirigidos en cáncer de pulmón no microcítico

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es una neoplasia terriblemente letal y común. Representó un 12% de los tumores malignos diagnosticados en Europa en 2006 y el 20% de la mortalidad relacionada con el cáncer en este continente. En España se diagnostican unos 14.000 casos nuevos cada año y su tasa global de supervivencia a 5 años no supera el 15%. De todas formas, estamos asistiendo a un lento pero progresivo incremento en las cifras de curación debido al impacto de las campañas antitabaco, al diagnóstico rápido de casos, a la práctica de estudios de extensión más adecuados, a la integración de diversas modalidades de tratamiento y a la aplicación de terapias sistémicas optimizadas.

La tasa de curación del cáncer de pulmón no microcítico ha crecido un 5-10% en 15 años

Muchas esperanzas del tratamiento sistémico en el CPNM se depositan en los nuevos fármacos dirigidos

En este último punto, determinar la forma ideal de administrar una quimioterapia, conseguir fármacos de soporte que garanticen la seguridad y comodidad de su aplicación e integrarla con los tratamientos locales han sido grandes avances de los últimos quince años, que han permitido conseguir un incremento del 5-10% en las tasas de curación y de cerca de un año en la supervivencia media de los pacientes incurables, así como mejorar la calidad de vida de los afectados.

Sin embargo, la quimioterapia convencional está alcanzando una meseta donde cada vez es más difícil conseguir beneficios manifiestos para el esfuerzo económico e investigador que supone y, por ello, muchas esperanzas del tratamiento sistémico en el CPNM se depositan en los nuevos fármacos dirigidos.

Estos productos, cada vez más comunes en la práctica habitual, pueden ser una realidad manifiesta en breve y los profesionales tenemos que acostumbrarnos a convivir con ellos. Por ello, el presente capítulo pretende revisar, modestamente, los más destacados y facilitar su conocimiento por parte del colectivo médico.

A diferencia, por ejemplo, de las enfermedades infecciosas, la búsqueda de un "antibiótico oncológico", de una "bala mágica" contra el tumor capaz de evitar la toxicidad sobre células sanas, se nos ha resistido siempre. Un tejido tumoral posee, al fin y al cabo, células de nuestro organismo que han perdido sus atributos de con-

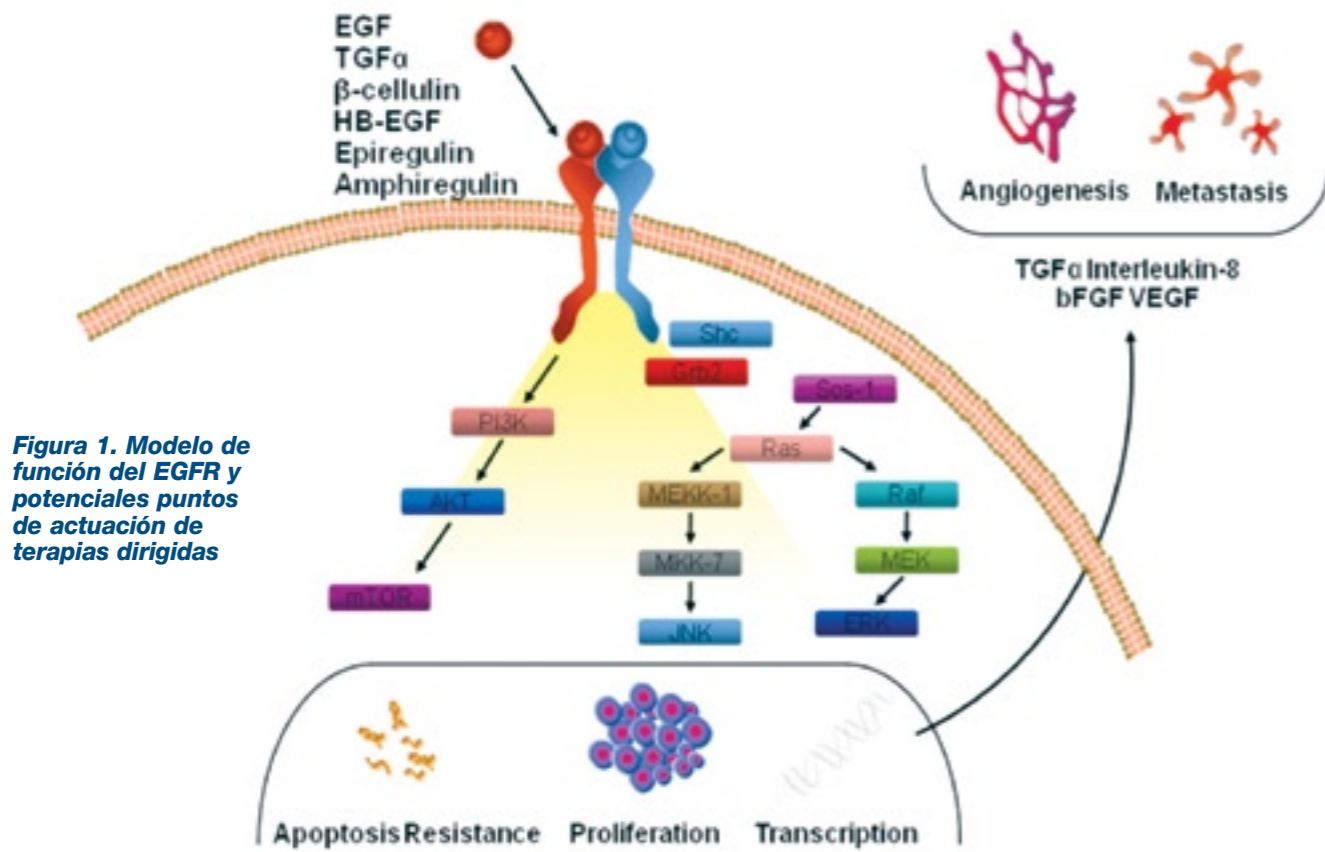


Figura 1. Modelo de función del EGFR y potenciales puntos de actuación de terapias dirigidas

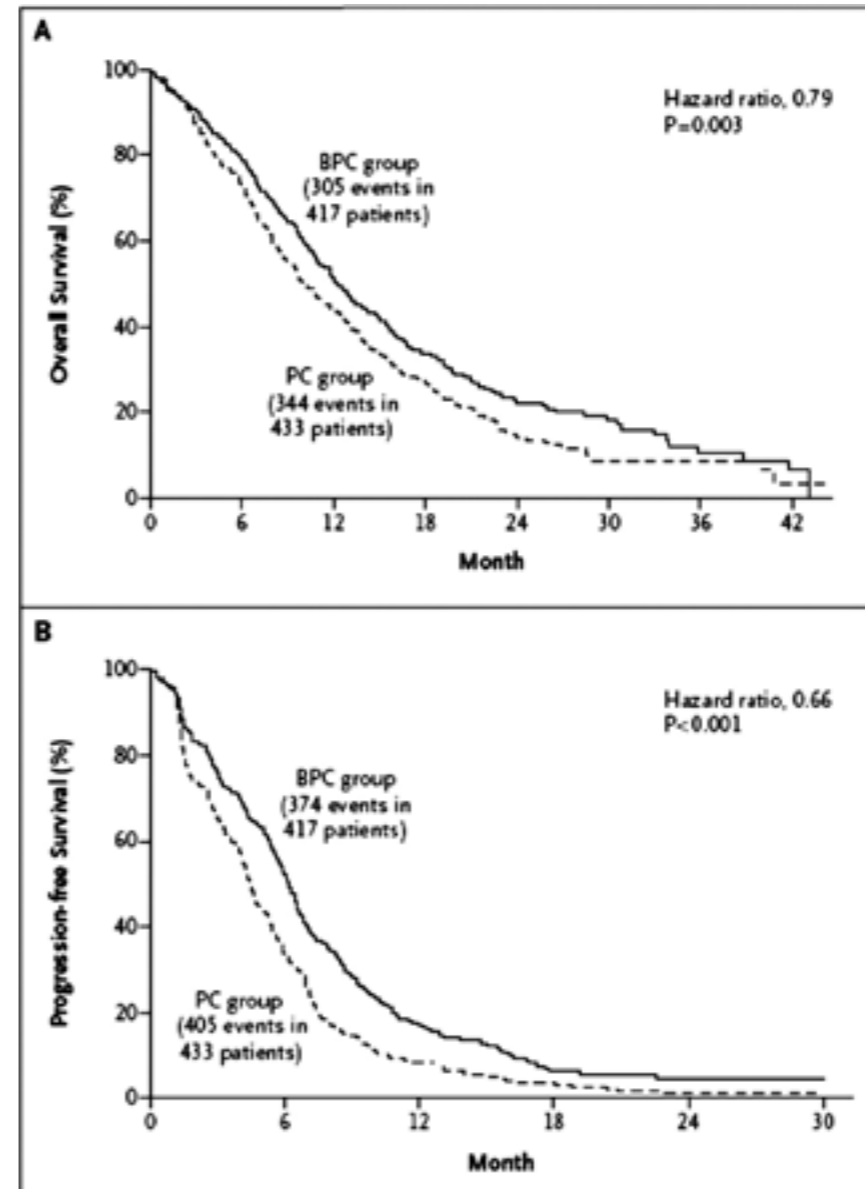


Figura 2. Curvas de supervivencia y supervivencia libre de recaída en el estudio

trol de crecimiento y son prácticamente indistinguibles, a nivel molecular, de los tejidos sanos. Ha costado décadas atesorar suficiente conocimiento en biología molecular para atisbar lo que podemos hacer: modular los mecanismos de crecimiento, alimentación y apoptosis de la célula tumoral para hacerla más sensible a la apoptosis y a la quimioterapia convencional, un mecanismo en el que se basan, fundamentalmente, los tratamientos que vamos a comentar.

El modelo típico es el de un receptor de crecimiento, por ejemplo, el del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Cuando este receptor es estimulado por un ligando, se activa, forma dímeros con otros EGFR o receptores de su familia, cambia de conformación y emite señales por su extrema tirosinasa intracelular que desencadenan cascadas citoplásmicas que, finalmente, conducen a la proliferación de la célula, a su resistencia a la apop-

tos, a su capacidad de migración y metastatización y a la formación de nuevos vasos que la alimenten (figura 1). Todos ellos, puntos donde podemos intervenir.

### Bevacizumab: terapias antiangiogénicas

Del extremo extracelular hacia el interior, el primer blanco teórico de un fármaco dirigido es el ligando del receptor. Bloquearlo impide que ejerza activación e inicie los mecanismos para los que está programado.

Su paradigma actual es el bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo dirigido contra el factor de crecimiento endovascular (VEGF) que inhibe su unión a los receptores de superficie Fit-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) en la célula endotelial. Esto reduce la angiogénesis tumoral y "sitia" a la neoplasia mermando el aporte de oxígeno y nutrientes, al tiempo que mejora la

calidad de los vasos que la rodean y consigue que no se pierda quimioterapia por sus fenestraciones y que el tratamiento llegue al tumor en mayor concentración.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-VEGF de administración intravenosa con eficacia demostrada en cáncer colorrectal y de mama, ensayado en diversos tumores sólidos y recientemente aprobado en primera línea para el tratamiento del CPNM no escamoso avanzado, en combinación con quimioterapias basadas en platino. Su pauta más convencional es la combinación con quimioterapia durante un número determinado de ciclos y, posteriormente, un mantenimiento en monoterapia hasta progresión.

El ensayo clínico fase II AVF0757 sobre pacientes con CPNM muestra beneficio al añadir bevacizumab a la quimioterapia sistémica. La combinación de carboplatino y paclitaxel incrementa su tasa de respuesta (31,3% frente a 40%), tiempo hasta la progresión (5,9 meses frente a 7) y supervivencia media (14,9 meses frente a 17,7) combinada con bevacizumab trisemanal concomitante y mantenido hasta progresión tras seis ciclos de quimioterapia. Sin embargo, un 9% de los pacientes presentó hemorragias pulmonares que amenazaban la vida y resultaban más frecuentes en tumores centrales cavitados o necróticos, vecinos a grandes vasos y con histología escamosa, excluidos de posteriores estudios comparativos.

En la fase III E4599 (N = 878) —un multicéntrico abierto, aleatorizado y controlado— se aleatorizaron pacientes con CPNM estadio IIIb-IV no escamoso a recibir 4-6 ciclos de carboplatino y paclitaxel trisemanal, con o sin bevacizumab concomitante y hasta progresión, como primera línea de tratamiento. El bevacizumab incrementó la respuesta global (12,9% frente a 29%, p < 0,0001) y la media de supervivencia (10,3 meses frente a 12,3, p = 0,003). En la fase III AVAIL (N = 1043), la comparación se realizó añadiendo o no bevacizumab a un esquema de cisplatino y gemcitabina en pacientes de similares características en los que se descartaba la presencia de metástasis cerebrales. El bevacizumab incrementaba la tasa de respuesta (20% frente a 34% y 30%, p < 0,001) y la supervivencia libre de progresión (6,1 meses frente a 6,7 y 6,5), con un mejor perfil de toxicidad, condicionado por la selección de pacientes.

Las complicaciones más severas del tratamiento con bevacizumab son la perforación gastrointestinal, la formación de fístulas, la alteración en la cicatrización de heridas (que impide su uso en pacientes con cirugía reciente), la hipertensión arterial, el infrecuente sín-

III drome de leucoencefalopatia posterior reversible, proteinuria, tromboembolismos y la hemorragia pulmonar, lo que contraindica su uso en pacientes con tumores escamosos, cavitados, centrales o cercanos a grandes vasos.

**Cetuximab: un anticuerpo monoclonal anti-receptor**

En breve será aprobado para su uso en CPMN el cetuximab (Erbix®), una inmunoglobulina G1 quimérica afin por el dominio extracelular de EGFR que no bloquea un ligando, sino el receptor mismo y, por tanto, su unión a ligandos y la cadena de señal. En este caso se inhibe el EGFR, uno de los cuatro receptores de crecimiento de la familia HER, presente en múltiples tumores sólidos, sobreexpresado en un 40-80% de CPNM y que, al activarse por diversos EGF, TGF, celulina, HB-EGF, epirregulina o anfirregulina, ordena la inhibición de apoptosis, proliferación y angiogénesis tumoral (tabla 1), además de poder estar asociado a un peor pronóstico al sobreexpresarse. La inhibición de EGFR induce un arresto celular, incrementa la expresión de p27 y proteínas proapoptóticas (Bax, caspasas 3, 8 y 9) y reduce la de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2, VEGF y BFGF), mostrando un sinergismo con cisplatino, paclitaxel o radioterapia.

Cetuximab presenta una farmacocinética dosis-dependiente no lineal y se administra a dosis de carga seguidas de mantenimiento semanal, generalmente con buena tolerancia. Entre sus efectos adversos grado 3-4 más comunes, destacan astenia, fiebre, náuseas, rash cutáneos (11%) y un 4% de reacciones de hipersensibilidad severas.

Teniendo como fondo los buenos resultados obtenidos en cáncer de cabeza y cuello, el cetuximab se está valorando añadido a radioterapia en CPNM inoperable. Amén de los que están en marcha, poseemos datos de tolerancia SCRATCH, un f-I de cetuximab asociado a radioterapia radical y quimioterapia, y precoces del NEAR, un f-II prospectivo de cetuximab y radioterapia de intensidad modulada, y del CALGB 30407, un fase II de pemetrexed, carboplatino y radioterapia asociado o no a cetuximab (N = 106). Y datos maduros del RTOG 0324, un f-II de cetuximab añadido a radioterapia, carboplatino y paclitaxel (N = 87) en CPNM III, donde la respuesta global fue del 62,1%, la supervivencia media de 22,7 meses y la supervivencia global a 2 años del 54,7%, con una toxicidad grado 3-4 hematológica del 19,54%, esofágica del 8%, pulmonar del 7% y con un 3,44% de muertes tóxicas.

Ya en primera línea de CPNM avanzado, dos fases II (N = 31 y N = 53) con paclitaxel, carboplatino y cetuximab

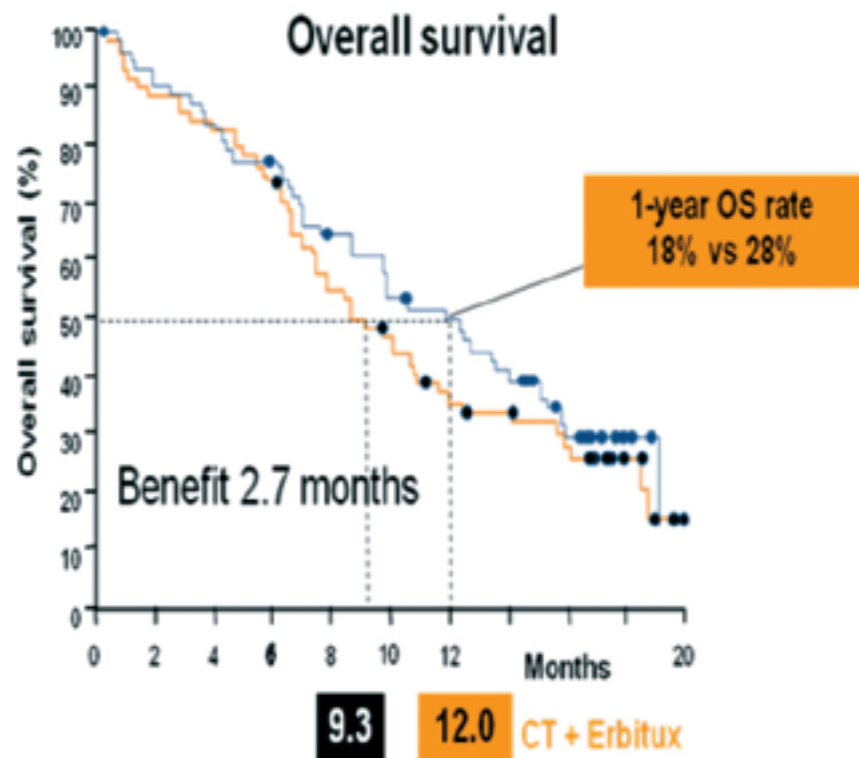


Figura 3. Curvas de supervivencia en el fase II randomizado BMS CA225100

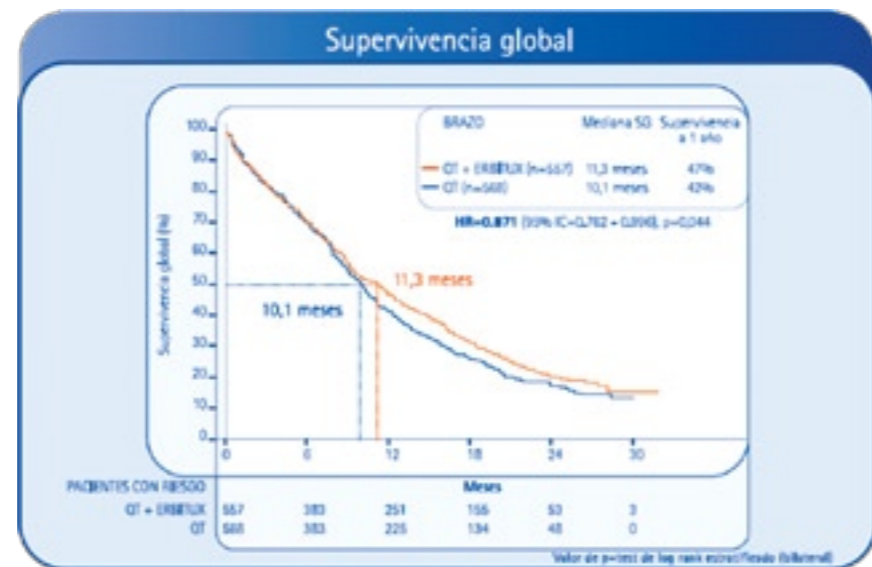


Figura 4. Curvas de supervivencia global en el ensayo FLEX

en esquema semanal o trisemanal obtuvieron prometedoras supervivencias de 15,7 y 13,8 meses, respectivamente, y más de un 50% de respuestas globales, sin que la comparación de ambas pautas (N = 165) reflejara alguna mejoría de la respuesta (23,4% frente a 24,5%), supervivencia libre de progresión (4,2 meses ante 3,9), supervivencia media (11,7 meses ante 10,2), supervivencia global a 1 año (45,9% frente a 40,4%) o toxicidad.

Si parece más beneficiosa la combinación concurrente de cetuximab y quimioterapia frente a su administración secuencial. El SWOG 0342, un f-II

randomizado (N = 242) en 1ª línea de CPNM avanzado, compara paclitaxel y carboplatino trisemanal con cetuximab simultáneo y luego mantenido frente a la misma quimioterapia, seguida de mantenimiento, en la que se observa un ligero beneficio en supervivencia a favor del primer régimen (11 meses frente a 10), a costa de una mayor, aunque manejable, toxicidad (5% ante 1%, p = 0,04).

Cuando se añade cetuximab a combinaciones de platino y gemcitabina, otro esquema cotidiano en CPNM metastásico, los resultados del fase II randomizado BMS CA225100 (N = 131) mues-

tran un incremento de respuesta (18% frente a 28%, RG p = 0,004), supervivencia libre de progresión (5,1 meses frente a 4,2) y supervivencia global a 1 año (9,3% frente a 12%) (figuras 2 y 3). Y se ha combinado cetuximab con gemcitabina sola en ancianos o pacientes frágiles dentro de los fase II italianos CALC1-E y CALC1-PS2, con los que se ha obtenido en el primero (N = 29), una supervivencia global al año del 41,4%, también mejor cuando la administración es concurrente.

Dentro de los grandes comparativos, poseemos datos del El BMS 099, un f-III (N = 676) comparando carboplatino y taxanos con o sin cetuximab en CPNM IIIB-IV, donde el anticuerpo incrementó levemente la tasa de respuesta (25,7% frente a 17,2%), la supervivencia libre de progresión (4,4 meses ante 4,24, p = 0,23) y la supervivencia media (9,7 meses ante 8,4, p = 0,17), con toxicidad similar en ambos brazos.

El estudio LUCAS, un f-II randomizado (N = 61) en CPNM IIIB-IV, compara el tratamiento con cisplatino y vinorelbina con o sin cetuximab, con lo que se demuestra un aumento de respuesta (35% frente a 28%) y supervivencia libre de progresión (5 meses ante 4,6, HR 0,71) con tendencia a prolongar la supervivencia media (8,3 meses ante 7,3, HR 0,71) y global a 2 años (16% frente a 0%) añadiendo cetuximab. En

El cetuximab elevó los parámetros de neutropenia, astenia y diarrea

El impacto de factores moleculares predictivos de respuesta con los iTk no ha sido demostrado claramente con cetuximab

fase III, el estudio correspondiente es el FLEX (N = 1125), donde se aprecia un incremento de respuesta (36% frente a 29%), supervivencia media (11,3 meses ante 10,1, p = 0,044) y global al año (47% ante 42%, p = 0,044) en todos los subgrupos de pacientes (figura 4), y donde la mayor supervivencia de asiáticos (19,5 meses frente a 9,6) se supone debida a la mayor proporción de tratamientos con inhibidores de la tirosina cinasa (ITK)

que reciben al progresar (61% frente a 17%). El cetuximab elevó los parámetros de neutropenia (22% frente a 15%), astenia y diarrea y condicionó la aparición de rashes en un 10% de pacientes.

Al contrario de lo que ocurre, -y analizaremos-, con los iTk, el impacto de factores moleculares predictivos de respuesta no ha sido demostrado claramente con cetuximab. Sin embargo, FLEX, LUCAS y CALC1 muestran un beneficio manifiesto en pacientes que desarrollan rash precoz con cetuximab, que aumenta la tasa de respuesta (44% frente a 28%), la supervivencia libre de progresión (5,4 meses frente a 4,3) y la supervivencia media (15 meses frente a 8,8, p < 0,001).

Pese a todos estos resultados bastante concordantes a favor de añadir cetuximab a cualquier subgrupo de pacientes con CPNM, quedan por aclarar cuestiones como su actividad en monoterapia, la dosis y secuencia de combinación con quimioterapia y radioterapia óptimas y el papel predictor de respuesta de los parámetros clínicos y moleculares.

**Inhibidores de la tirosina cinasa: erlotinib y gefitinib**

Un tercer punto de actuación de los tratamientos dirigidos en CPNM sería el extremo intracelular tirosina cina-

Tabla 1. Terapias moleculares anti-EGFR

TIPO	FÁRMACO	DIANA	ESTADO	COMPAÑÍA
EGFR ITK reversibles	ERLOTINIB	EGFR	Aprobado	Roche
	GEFITINIB	EGFR	Fase III	AstraZeneca
	LAPATINIB	EGFR/HER2	Fase II	GSK
irreversibles	CANERTINIB	EGFR/HER2	Fase II	Pfizer
	EKB-569	EGFR/HER2	Fase I	Wyeth
	HKI272	EGFR/HER2	Fase I	
VEGFR / EGFR ITK	ZD6474	EGFR/VEGFR2	Fase III	AstraZeneca
	AEE788	EGFR/VEGFR2	Fase II	Novartis
ANTICUERPOS	CETUXIMAB	EGFR	Fase III	Merk
	PANITUMUMAB	EGFR	Fase II	Amgen
	MATUZUMAB	EGFR	Fase II	Merk
	PERTUZUMAB	EGFR/HER2	Fase II	Roche
	MDX214	EGFR	Fase II	Medarex
INMUNOCONJUGADO	HERCEPTIN®	HER2	Fase II	Roche
	Mab 528 Rnase C/mab/ricin A	EGFR	Preclínico	
ANTI-EGFRvIII	Y10	EGFRvIII	Preclínico	
	Ua30:20	EGFRvIII	Preclínico	
	Mab 806	EGFRvIII	Preclínico	
VACUNA	YMB2000	RecEGF +p64	Fase I/II	

sa de los receptores de señal, que, cuando son activados por un ligando, fosforilan su tirosina cinasa terminal y dan lugar a la cascada citoplásmica. Los iTk son pequeñas moléculas de administración oral que bloquean dicha fosforilación y, teóricamente, al receptor, independientemente de la presencia de ligando o de aberraciones defectivas independientes de él.

La primera generación de iTk (erlotinib, gefitinib) se consideraba selectiva de un sólo receptor, en tanto que la segunda (vandetanib, sorafenib, sunitinib) actúa sobre diversos receptores y amplía las propiedades terapéuticas del fármaco, dotándolo de actividad antiproliferativa, antiangiogénica y antimigratoria. Una tercera generación de iTk irreversibles se encuentra en una fase más precoz de desarrollo.

Los iTk selectivos gefitinib (Iressa®) y erlotinib (Tarceva®) han sido analizados en 1ª línea de CPNM avanzado, añadidos a quimioterapia, sin demostrar beneficios. Gefitinib, con cisplatino más gemcitabina y con carboplatino y docetaxel frente a quimioterapia sola en los fase III INTACT 1 (N = 1093) y 2 (N = 1037), no aumentó supervivencia (9,9 meses ante 10,9 y 8,7 meses

ante 9,9, respectivamente). Erlotinib, añadido o no a regímenes similares en los ensayos TALENT (N = 1172) y TRIBUTE (N = 1079), tampoco demostró beneficios (10,7 meses ante 11 y 10,5 meses ante 10,6, respectivamente). Aun así, los cuatro ensayos adolecen de falta de selección de pacientes, hoy que sabemos de la relación entre respuesta a iTk-EGFR y parámetros clínicos (adenocarcinoma, sexo femenino, ausencia de historia de tabaquismo y ascendencia oriental) y moléculas (amplificación y sobreexpresión de EGFR, mutaciones de EGFR y k-Ras).

En segunda línea metastásica, donde la quimioterapia convencional obtiene respuestas del 8-12%, gefitinib fue comparado con placebo en el ISEL (N = 1692), con lo que se obtuvo un incremento de respuesta (8% frente a 1,3%) que no se traducía en supervivencia (5,6 meses ante 5,1), pero que resultaba más evidente en adenocarcinomas (11,9% frente a 4,8%), no fumadores (18,1% frente a 5,3%), mujeres (14,7 frente a 5,1) y orientales (12,4% frente a 6,8%). En el ensayo INTEREST (N = 1466), gefitinib se compara con docetaxel en 2ª línea, sin incrementar la tasa de respues-

tas(9,1% frente a 7,6%, p = 0,325) ni la supervivencia (8 meses ante 7,6, p > 0,05), presentaba una no despreciable toxicidad de rash (49% frente a 10%), diarrea y astenia y se comunicaron casos de neumonitis grave asociada al tratamiento.

En países donde gefitinib está aprobado para el tratamiento de CPNM se presentan datos de similitud con erlotinib, pero, por el momento, sólo éste está aprobado en nuestro país para el tratamiento de segunda línea del CPNM. En el estudio Br.21 (N = 466), erlotinib se compara con placebo y se obtiene un incremento de respuesta (0,7% ante 8,2%, p < 0,001) y de supervivencia (6,7 meses frente a 4,7, p = 0,001), más intenso en los subgrupos ya referidos.

Por eso, y aunque erlotinib tiene indicación y buena tolerancia como segunda y tercera línea de cualquier paciente con CPNM avanzado, es prioritario validar parámetros de predicción de respuesta que eviten un despilfarro de tiempo y recursos en aquellos enfermos en los que la respuesta sea poco probable.

Por ejemplo, la tasa de respuestas globales del 8% sube hasta más del

40% cuando se trata únicamente a poblaciones seleccionadas con mutaciones del EGFR o amplificación de su gen. Y son inexistentes en pacientes con mutaciones de k-Ras o fumadores con tumores epidermoides y baja expresión de EGFR.

La sobreexpresión o amplificación de EGFR aumenta la respuesta a iTk de un 2,4% a un 20%, y determinadas mutaciones del EGFR, también. El análisis conjunto de más de 1.000 pacientes tratados con iTk-EGFR indica que los portadores de mutaciones en el exón 19 del receptor responden hasta un 60% más, y se describen fenómenos similares en diversos subestudios, al tiempo que mutaciones del exón 20 del EGFR y de k-Ras podrían predecir resistencia a los iTk-EGFR, algo que debe confirmarse en futuros estudios.

#### iTk multidiana y potenciales terapias diana

Dentro de los iTk multidiana, contamos con moléculas en desarrollo reversibles (lapatinib, vandetanib) e irreversibles (pelitinib, canertinib). Si los iTk selectivos obtienen una respuesta global del 8-19% en pacientes pretratados, con supervivencia media de 5,6-6,1 meses y supervivencia al

La sobreexpresión o amplificación de EGFR y determinadas mutaciones de éste aumentan la respuesta a iTk de un 2,4 a un 20%, Hay una amplia batería de fármacos multidiana en desarrollo, como los inhibidores de la HSP 90

año del 30%, los iTk multidiana esperan superar estos resultados actuando a la vez sobre distintas vías de supervivencia de la célula tumoral. Sorafenib, aprobado ya en otras indicaciones, es un inhibidor de la raf cinasa, VEGFR1-3, PDGFR, Flt-3, c-kit y ph-38-, que tiene una prometedora actividad en primera y segunda línea de CPNM (59% de respuestas y supervivencia

media de 8,8 meses), y lo mismo ocurre con sunitinib, que actúa sobre VEGFR1-3, PDGFR y c-kit.

El vandetanib bloquea VEGFR y EGFR y está siendo evaluado en fase II-III, con datos preliminares que mejoran la supervivencia libre de progresión frente a gefitinib en combinación con quimioterapia (11,9 semanas ante 8,1, p = 0,025). En lo que concierne a cediranib y axitinib, inhibidores de VEGFR1-3, PDGFR- y c-kit, los datos son aún más precoces.

Además, disponemos de una amplia batería de otros fármacos antidiana en desarrollo. Los anticuerpos inhibidores del factor de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 muestran, en fase II y combinados con quimioterapia, un incremento en la respuesta del 16%. Los inhibidores de la aurora cinasa, anti-MET y de la vía mTOR, los inhibidores de la HSP 90 y los derivados marinos de la kahalalida F posiblemente introduzcan nuevos cambios en la terapia sistémica convencional de las próximas décadas.

Dr. Diego Márquez y Dr. Santiago Miguelsanz

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova y Hospital de Santa Maria de Lleida

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Ferrara N, et al. Bevacizumab (Avastin®), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 328-35.

Johnson DH, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.

Sandler AB, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.

Kelly K, et al. Multicentered phase I/II study of cetuximab in combination with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 644.

Thienelt CD, et al. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8786-93.

Borghaei H, et al. Phase II trial of cetuximab (C225) in combination with monthly

carboplatin (Cb) and weekly paclitaxel (Pac) in patients with advanced NSCLC: promising early results. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S): 8104.

Saleh M, et al. Randomized phase II trial of two dose schedules of carboplatin/paclitaxel/cetuximab in stage IIIb/IV non small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 7586.

Robert F, et al. Phase Ib/IIa study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, cetuximab, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 643.

Robert F, Blumenschein K, Herbst R, et al. Phase Ib/IIa study of cetuximab gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (36): 9089-96.

Butts C, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin, with or without cetuximab, as first line therapy for patients with advanced or metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5777-85.

Herbst RS, et al. A phase II randomized selection trial evaluating concurrent chemotherapy plus cetuximab

or chemotherapy followed by cetuximab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): final report of SWOG 0342. *Proceedings of the 43rd Annual Meeting of ASCO*, 2007. Abstr 7545.

Gridelli C, et al. Cetuximab (C) and gemcitabine (G) in elderly or adult PS2 advanced non small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): The CALC1 randomised phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S): 8117.

Hughes S, et al. A brief report on the safety study of induction chemotherapy followed by synchronous radiotherapy and cetuximab in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): SCRATCH study. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (6): 648-51.

Olsen C, et al. RTOG 0324: a phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients with stage IIIA/B non-small cell lung cancer (NSCLC)—Association between EGFR gene copy number and patients' outcome. *J Clin Oncol* 2008; 26 (S): abstr 7607.

Gatzemeier U, et al. Cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy (CT) improves survival versus CT alone in the first-line treatment of patients (pts) with non-small cell lung

cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008; 3 (11): Slp 4.

Lynch T, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab (Erbix) in combination with taxane/carboplatin versus taxane/carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): BMS 099. 12th World Congress on Lung Cancer, 2007. Abstr B3-03.

Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol* 2008; 1: 406-12.

Tsao MS, Saturada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353:133-44.

Cortes-Funes H, Gomez C, Rosell R, et al. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib treated non-small cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 1081-6.

Takano T, Fukui T, Ohe Y, et al. EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan. *J Clin Oncol* 2008; 26 (34): 5589-95.

# Joies úniques

De la sèrie "Piràmide".

anell d'or groc i d'or blanc amb safir blau  
i dos diamants de talla princesa.

Creacions i Noves Tendències en Joieria

Blondel, 76 · Tel. 973 27 00 77 · 25002 Lleida · www.peretena.com · Pàrquing Blondel Gratuït

# Salut sense fronteres

Alguns ciutadans francesos de la Cerdanya i el Capcir (comarques franceses contigües a la frontera) acudeixen des de fa anys a l'Hospital de Puigcerdà, a la Cerdanya espanyola, per rebre assistència en parts i en urgències. La raó és que a la Cerdanya francesa no hi ha un dispositiu hospitalari per a patologies agudes i han d'anar a l'Hospital de Perpinyà, a uns 150 minuts de trajecte, la major part per carreteres de muntanya i, amb freqüència, en situacions meteorològiques difícils.

Amb aquesta realitat sanitària, en el marc de la Unió Europea (UE) i amb una situació geogràfica compartida pels ciutadans d'ambdós estats —a la mateixa vall— i sociològicament molt pròxims —la comarca de la Cerdanya es va dividir en dos estats arran del Tractat del Pirineus el 1659—, la consellera de Salut de la Generalitat de Catalunya, Marina Geli, i el ministre de Sanitat del Govern francès, Xavier Bertrand, van establir, l'any 2006, un conveni de col·laboració que preveu:

1. La construcció d'un nou hospital comarcal d'aguts a Puigcerdà (Cerdanya espanyola).
2. El cofinançament i la cogestió del nou Hospital Europeu de la Cerdanya.
3. Emmarcament del projecte en el marc jurídic de la UE mitjançant el reglament de l'Agrupació Europea de Cooperació Territorial (AECT), de 5 de juliol de 2006.

A partir d'aquest acord, un equip de treball de les dues administracions va realitzar el pla funcional del nou hospital, que es va portar a concurs i es

va adjudicar el projecte arquitectònic, pactat entre ambdues administracions. Finalment, a principis d'aquest any 2009 es van iniciar les obres de construcció.

## Característiques de l'hospital

1. Població de referència: 30.000 persones (50% a l'Estat francès i 50% a l'Estat espanyol).
2. Hospitalització d'aguts. Comarcal bàsic de 19.000 m<sup>2</sup>.
3. 60 llits, àrea quirúrgica, àrea RX, urgències, gabinets diagnòstics i terapèutics, diàlisi.
4. Pressupost: 31 milions d'euros en construcció i 8 milions en equipament.

## El nou Hospital Europeu de la Cerdanya modificarà els fluxos de pacients en ambdós costats de la frontera

### Situació actual

La nova realitat assistencial que suposarà l'obertura i la posada en marxa del nou Hospital Europeu de la Cerdanya modificarà l'estatus actual dels dispositius assistencials i els fluxos de pacients en ambdós costats de la frontera.

En previsió d'aquest futur pròxim, des del grup de treball del Ministeri de Salut i del Departament de Salut del Govern francès i de la Generalitat de Catalunya, respectivament, s'estan



Marina Geli i Xavier Bertrand signen el conveni de col·laboració

Sistemes sanitaris i organitzatius diferents obliguen a un esforç pedagògic i de comunicació, perquè el projecte sigui conegut, valorat i acceptat per ciutadans, agents sanitaris i autoritats locals. El coneixement del projecte facilita aliances i complicitats. Per aquest motiu, s'ha elaborat un projecte de comunicació conjunt entre ambdues administracions amb objectius comuns, però amb ritmes i dianes diferents, segons el costat de la frontera on s'inicia.

C. Eix jurídic administratiu  
El reglament de l'AECT aclareix el marc jurídic pel qual es regirà, que és el de l'estat on estigui inscrit. Això simplificarà enormement la gestió diària del nou Hospital de la Cerdanya. No obstant això, queden temes en què no són coincidents les legislacions d'ambdós estats:

- Policia mortuòria.
- Normativa d'ambulàncies.
- Ingress psiquiàtric.
- Registre de natalitat i defunció.
- Assistència a detinguts, etc.

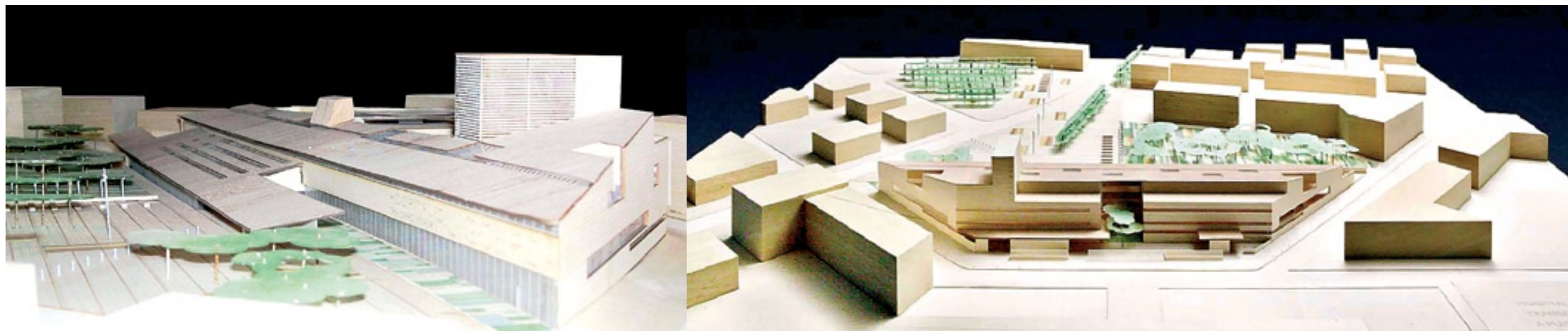
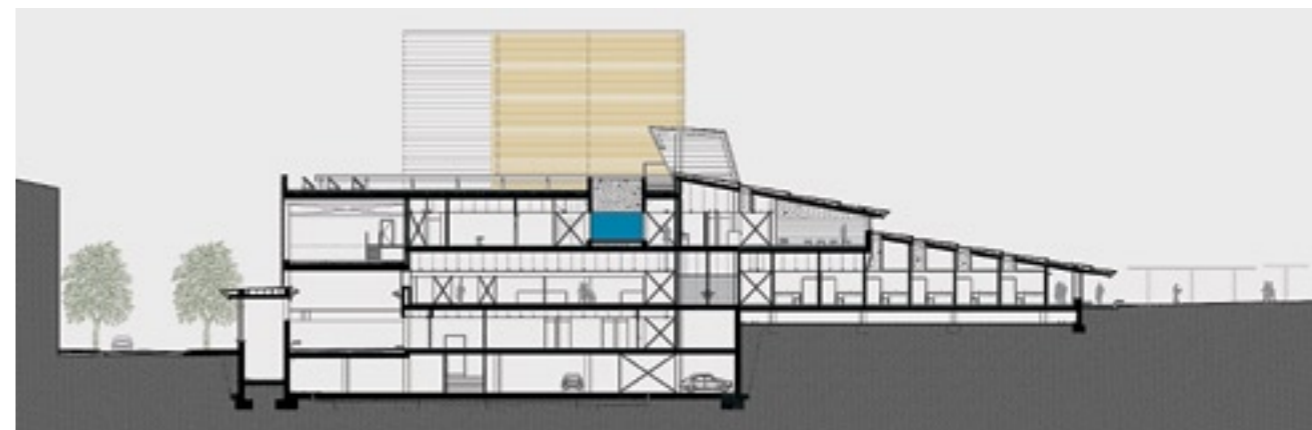
Això obliga a un estudi detallat de les diferències i a la realització de propostes reglamentàries i/o legislatives, tant dels mateixos estats com de la Unió Europea, que minimitzin o eliminin aquestes disfuncions.

### C. Eix formatiu

Si bé un elevat percentatge de la població de la Cerdanya d'ambdós estats parla o entén el català, l'Hospital Europeu de la Cerdanya serà preferentment trilingüe i, com a mínim, bilingüe. Aquesta circumstància, juntament amb un procés de mestissatge cultural —fonamental per a l'èxit del projecte— per a tot el personal que treballi a l'Hospital Europeu de la Cerdanya, aconsella un pla de formació previ a l'obertura, no només per al personal del futur hospital, sinó per a tot el de la plataforma assistencial de la Cerdanya. Amb aquesta finalitat, s'ha encomanat un estudi de necessitats, el disseny d'un pla i la seva execució a la Universitat de Girona i a la Universitat de Perpinyà.

### Conclusió

Si volem que la UE sigui una realitat social més enllà de fluxos de capital, de mercaderies i de ciutadans, compartir projectes sanitaris, equipaments i dispositius aproxima els ciutadans i ajuda a interioritzar el PROJECTE EUROPEU. Conceptes com col·laborar, pactar, compartir, integrar i cogestionar són instruments per a aquest objectiu. SALUT SENSE FRONTERES.







## Els metges també gestionem Mutual Mèdica

Mutual Mèdica és una entitat de previsió social sense ànim de lucre, creada per metges i al servei dels metges. El Consell d'Administració està format només per metges, que vetllen per oferir les assegurances específiques que el nostre col·lectiu necessita. La gestió dels recursos amb seguretat i prudència ens permet oferir la màxima capacitat asseguradora amb la màxima garantia: el marge de solvència de Mutual Mèdica supera en 3,5 vegades el mínim legalment exigít.



**MutualMèdica**

De metge a metge

