

Concordie apothecarioruꝝ Bar chin. i medicinis Cō positis Liber feliciter incipit.

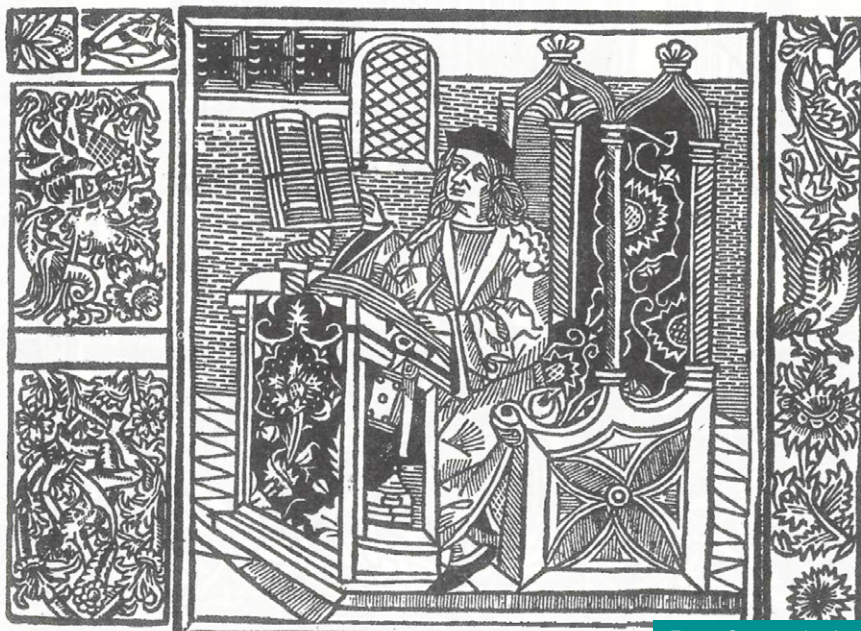


Foto: Concordie Apothecariorum Barchinone 1511.

CASOS CLÍNIC

**Complicacions víriques
post-trasplantament
hematopoètic
en població pediàtrica:
a propòsit d'un cas**

Pàgina 18

SALUT PÚBLICA

**Del medicament
artesanal al industrial.
La farmàcia
a Catalunya:
1845-1939**

Pàgina 27

DERMOFARMÀCIA

**Bakuchiol,
ingredient
emergent
per la cura
de la pell**

Pàgina 36

ñ. i medicinis
titis Liber felic
ipit.



Col·legi
íter

Imatge de portada.

Concordie Apothecariorum Barchinone 1511

Tots sabem què vol dir concòrdia: és la unió dels esforços i dels interessos comuns, és col·laboració i intercanvi de coneixements i és fruit d'aquesta entesa, que el 22 d'octubre de 1511 veu la llum el llibre que presentem avui en la commemoració dels 125 anys del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona. Una obra que és el reflex de l'acord al qual van voler arribar els apotecaris de la ciutat de Barcelona a començaments del s. XVI per poder disposar d'un corpus inèdit amb les receptes dels medicaments compostos d'ús més comú.

Parlem de la Concordie Apothecariorum Barchinone, una farmacopea que va representar una fita fonamental en l'evolució i consolidació de la ciència, la pràctica i la professió farmacèutiques. Però la *Concòrdia* no és només un llibre de receptes sinó, i sobretot, el testimoni que posa en relleu el paper pioner que va tenir Barcelona, i per extensió Catalunya, en un moment de la Història en què es deixa enrere l'hermetisme medieval i s'obre pas la nova llum renaixentista de l'avenç i el progrés. Constitueix la primera farmacopea redactada per iniciativa dels farmacèutics a la península i, alhora, el primer gran receptari de Barcelona. Era un llibre oficial i obligatori, cosa que el diferencia d'altres receptaris anteriors que, si bé van ser molt importants, no tenien aquest valor de regulació.

Així, la Concòrdia de 1511 és excepcional pel problema que vol resoldre, homologar les fórmules compostes. I és que durant l'edat mitjana i l'inici del renaixement, no hi havia cap text que obligués a elaborar els medicaments d'una manera única i prefixada. Fins aleshores cada apotecari ho feia d'acord amb el seu propi criteri, *el seu art*, combinant-lo amb el d'alguna autoritat en la matèria, com ara Mesué o Arnau de Vilanova, i basant-se en la tradició, la pràctica diària i el comerç. En conseqüència, cada un els preparava d'una manera diferent, amb una composició diferent i molt important, amb un preu diferent, una situació que representava una manca de rigor professional i de transparència social. Per això la Concòrdia sempre ha estat un llibre molt apreciat pels farmacèutics barcelonins i catalans: d'una banda, resolva un problema destacat de la pràctica farmacèutica i, de l'altre, mostra com els apotecaris de Barcelona van ser pioners i es van anticipar a les ordenances externes, actuant amb consciència i eficàcia, donant exemple de responsabilitat sanitària.

Si bé, i com passa sempre, celebrem especialment la primera edició, la de 1511, no podem oblidar que n'hi va haver tres, totes editades en aquest període (1535 i 1587). Eren útils i complertes i es van utilitzar pràcticament al llarg de més de 250 anys. Un fet curiós i que il·lustra la importància que van tenir, és que al s. XVII els aspirants a apotecari que havien superat els exàmens, havien de jurar que compondrien els medicaments seguint les seves indicacions. No va ser fins al 1794, durant el regnat de Carles IV, que es va publicar a Madrid la primera edició de la Pharmacopoeia Hispana, i amb ella i per primera vegada, un text únic regia la composició de medicaments a tota la Península, i deixava a les Concòrdies de Barcelona oblidades en un calaix, a les rebotigues o a les golfes dels establiments, víctimes de la pols i l'oblit.

Així el llibre de la Concòrdia es va perdre i, malgrat que s'havien localitzat exemplars de les 2a i 3a edicions, només algunes notes bibliogràfiques ens informaven de l'existència d'aquella primera obra pionera. Pels reversos del destí, el 1943, el Dr. Francesc Ballester va localitzar a les golfes de la seva farmàcia a Valls, un llibre misteriós que, conservat parcialment, es va poder identificar i completar gràcies al farmacèutic Emili Martínez que en va trobar un segon exemplar a Mataró també fragmentat. Unint-los es va poder completar una obra única i que avui està custodiada a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona i considerada com una de les joies bibliogràfiques del seu fons.

Gràcies al treball en equip, avui podem gaudir de La Concòrdia dels Apotecaris de Barcelona, una obra excepcional i irrepetible, en total sintonia amb el seu temps. Un moment de revisió, compilació i ordenació del saber mèdic i farmacèutic que explota amb el descobriment d'Amèrica i s'allargarà fins als nostres dies representant, per a molts, el naixement de la ciència moderna. És potser un exemple que no hem d'oblidar i, fent honor al seu nom, recordar-nos que la unió fa la força i la concòrdia és el valor que ens permet avançar com a col·lectiu professional amb un pas ferm i decidit.

Eva Marín

Conservadora Patrimoni Científic-Farmacèutic. Fundació Concòrdia Farmacèutica.

Editorial

M. Rosa Ballester

Responsabilitat Social

Farmacontaminació:

impacte mediambiental dels medicaments

Mónica Lorenzo

Casos Clínics

El repte del segle XXI: La cronicitat

Carla Codina-Jiménez, Ester Valls, Adrià Vilariño, Alba Martín, Sergio Marín, Carles Quiñones

Complicacions víriques post-trasplantament hematopoètic en població pediàtrica: a propòsit d'un cas

Aina Font Barceló, Ariadna Comes Escoda, Sheila Torrado González, Núria Mas Malagarriga

Gestant de 37 setmanes amb proteïnúria i edemes en extremitats inferiors

Xavier Tejedor Ganduxé

Salut Pública

Del medicament artesanal al medicament industrial. La farmàcia a Catalunya: 1845-1939

Fernando Parrilla

5 Dermofarmàcia i Productes Sanitaris

Bakuchiol, ingredient emergent per la cura de la pell

Laia Mateu Martínez

36

6 Plantes Medicinals

HIBISC (HIBISCUS SABDARIFFA L).

Propietats antihipertensives del Karkadé dels Àrabs

M^a Jose Alonso Osorio

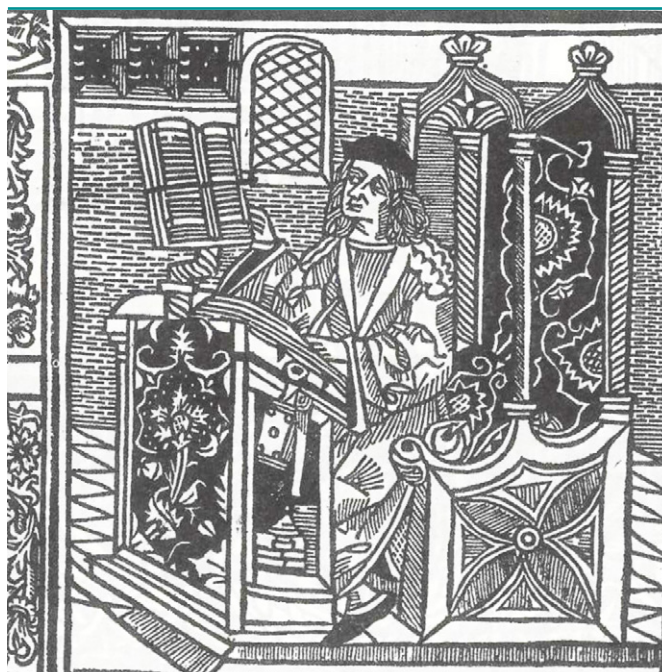
42

14

Farmacèutics Innovadors

Àngel Manuel Hernández Cardona i Josep Boatella Riera

46



Vol. 81, núm. 1 Gener - Abril 2023

Directora i Directora Científica: M. Rosa Ballester Vernetada.

Comitè editorial: Anna Bach Faig, Guillermo Bagaría de Casanova, David Conde Estévez, Lorena Rivera Ortega, Xavier Tejedor Ganduxé i Roser Vallès Fernández.

Coordinació editorial: Cristina Rodríguez Caba.

Secretària del Comitè editorial: Marta Palau Morales.
Revisió: Manuel Mazarío, Guillermo Bagaría, Beatriz Artalejo, Lorena Rivera, Alicia Madurga, Roser Vallès, Anna Bach, Josep Allué, Ana Morell i M^a Rosa Ballester, David Conde.

Correcció lingüística: Natàlia Reynoso Renzi.

Edició i publicitat: Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. c/ Girona, 64-66. 08009 Barcelona. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. Correu/e: circular@cofb.net.

Disseny i maquetació: El Metropost, S.L. www.elmetropost.com.

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

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona núm. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q08660021. Qualsevol persona que accedeix a aquesta web accepta les condicions d'ús i les prohibicions que es descriuen a continuació i es compromet a no fer res que pugui produir alteració o malmetre'n el funcionament normal. El Col·legi és propietari del software i disseny gràfic de la revista, n'exerceix els drets d'edició, i és titular dels drets d'explotació dels articles dels autors i de les gràfiques, taules, fotografies, imatges i dibuixos que aquests puguin incorporar. Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular. El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten. Tampoc garanteix que la web estigui lliure de virus informàtics i no es fa responsable dels danys i perjudicis en els sistemes informàtics per anomalies de funcionament per causes alienes a la seva voluntat, fortuïtes o de força major. El Col·legi es reserva el dret de fer les modificacions de continguts, estructura, condicions d'accés i qualsevol altra de qualsevol índole sense avis previ. El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de terceres persones. L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

M. Rosa Ballester

Benvolgudes lectores, benvolguts lectors

Aquest 2023 és un any de celebracions, ens felicitem pels 125 anys de la creació del nostre Col·legi Oficial de Farmacèutics de la província de Barcelona (COFB), que va tenir lloc el 1898 amb la publicació del RD de creació dels col·legis oficials provincials de metges i farmacèutics.

Però també ens fa il·lusió recordar els 80 anys de la publicació del primer número de la *Circular Farmacèutica*, l'octubre de 1943, que en aquell moment va sortir "sin pretensiones de revista pero con la aspiración de que sea ella el medio que lleve a nuestra clase a poseerla. Y la poseeremos al lograr que nuestros farmacéuticos pongan sus ojos con suficiente interés en la obra iniciada por la Corporación". Des del Comitè Editorial de la *Circular Farmacèutica* agraim a qui ens ha precedit, la immensa tasca feta des d'aquell primer número que ha portat la revista a estar indexada actualment, entre d'altres, a *SCImago Journal & Country Rang (SJR)* una plataforma que proveeix indicadors de qualitat i impacte. Ens omple d'orgull haver assolit aquella aspiració inicial, creiem que només *l'interès dels farmacèutics i farmacèutiques* en els continguts publicats per la revista al llarg de tants anys, l'ha situat on és ara, una de les revistes sanitàries en llengua catalana més llegides pels professionals sanitaris. Però no ens aturem aquí, volem millorar-ne el posicionament i arribar a més lectors i lectores perquè les publicacions de les nostres autores i autors, a qui agraim la seva professionalitat i compromís amb la revista, tinguin l'impacte més gran possible. Gràcies infinites també als revisors i revisores pel seu temps a revisar amb professionalitat i rigor els articles abans de la seva publicació.

Des del Comitè editorial de la *Circular Farmacèutica* volem tenir presents aquestes efemèrides al llarg de l'any, i no se'ns ha acudit millor manera que fer-ho il·lustrant-ne la portada amb 3 fotografies (1 per cada número) extretes de la *Concòrdia Farmacèutica (Concordie Apotecariorum Barchinone de 1511)*, considerada la primera Farmacopea Espanyola i la segona d'Europa, i que m'honora confessar que fou descoberta pel meu besavi, el Dr. Francesc Ballester i Castelló (1865-1950), fill, net i besnet de farmacèutics, a les golfes de la casa familiar de Valls. Les investigadores Maria Montserrat Duch Torner i Anna M^a Carmona i Cornet el 1977 a la "Revista catalana d'història de la medicina i de la ciència" es refereixen a ell com "una figura clau en la història de les ciències mèdiques a Catalunya".

Em sento privilegiada de poder escriure aquest editorial, va per a tu, besavi, la teva àmplia cultura, el teu gran humanisme, altruisme i amor per la teva professió i pel teu poble van fer de tu un vallenc inoblidable, vas deixar empremta.

Farmacontaminació: Impacte mediambiental dels medicaments

Mónica Lorenzo Sáez

Llicenciada en Farmàcia, Centre d'Informació del Medicament. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.

Paraules clau:

Farmacontaminació

Residus

Impacte mediambiental

Contaminants

One Health.

RESUM

Actualment existeix un interès creixent pels contaminants emergents, perquè la seva presència en el medi ambient pot suposar un risc per a la salut humana i animal. D'entre aquests contaminants trobem els medicaments, drogues d'abús, productes d'higiene personal, cosmètics, productes d'ús industrial i agrícola, entre d'altres. S'han de prendre mesures per reduir l'impacte en el medi des del fabricant fins al consumidor.

L'ecofarmacovigilància és la ciència encarregada de detectar, avaluar i disminuir els efectes adversos causats per la presència de fàrmacs que són abocats al medi ambient. Els residus dels medicaments es poden trobar en fonts d'abastiment d'aigua, aigües subterrànies i fins i tot en aigua potable tenint un important impacte en la salut humana i animal. Ambdues depenen al seu torn de la salut mediambiental. Això és el que es coneix com a concepte "ONE HEALTH" o "Una Sola Salut".

La correcta gestió dels residus dels medicaments caducats i/o retornats pel pacient és molt rellevant per reduir aquest impacte mediambiental. La recollida i destrucció les ha de realitzar una empresa especialitzada, ja que els medicaments requereixen un tractament específic.

INTRODUCCIÓ

Actualment, existeix un interès creixent pels contaminants emergents, que són compostos de diferents orígens i naturalesa química,

que durant temps la seva presència al medi ha passat inadvertida, causant problemes ambientals i un risc per la salut humana i animal. D'entre aquests contaminants trobem els medicaments, les drogues d'abús, productes d'higiene personal, cosmètics, productes d'ús industrial i agrícola, entre d'altres.¹

L'ecofarmacovigilància és la ciència encarregada de detectar, avaluar i disminuir els efectes adversos causats per la presència de fàrmacs que són abocats al medi ambient. Els medicaments serveixen per prevenir o tractar malalties, però si no els eliminem correctament, a llarg termini poden tenir un efecte negatiu sobre la nostra pròpia salut. Per aquest motiu és important tancar correctament el cicle de vida dels medicaments: la producció, el consum i la gestió dels residus. Totes aquestes etapes són vies d'entrada del medicament al medi ambient. Els residus dels medicaments es poden trobar en fonts d'abastiment d'aigua, aigües subterrànies i fins i tot en aigua potable tenint un alt impacte en la salut humana i animal.² L'eliminació inadequada dels medicaments que no s'arriben a consumir suposa una via greu de contaminació i pot tenir impacte en la nostra salut.

Els **cosmètics** són productes que entren en contacte amb l'organisme. La regulació dels cosmètics està basada en les garanties de seguretat i informació al consumidor per aconseguir un elevat nivell de protecció de la salut humana i també atén a altres objectius com la protecció dels animals i del medi ambient.

L'ús de **pesticides** i **herbicides** que s'utilitzen en l'agricultura, també representa una font de contaminació ambiental. Tant plantes com animals que hi estan exposats acumulen agroquímics i això també pot suposar un perill pel consum humà.

La salut humana no es pot desvincular del control efectiu de la sanitat animal. I la salut tant d'uns com d'altres depenen al seu torn de la salut mediambiental. Això és el que es coneix com a concepte "ONE HEALTH" o "Una Sola Salut".³

Si volem un desenvolupament sostenible, hem d'avançar cap a una economia circular que optimitzi recursos, minimitzi la producció de residus i aposti pel reciclatge.

OBJECTIUS

Conèixer l'impacte que pot tenir la contaminació del medi ambient pels fàrmacs en la salut humana i animal i com es poden minimitzar els seus efectes.

Dotar d'informació als farmacèutics sobre la gestió dels medicaments caducats, no consumits i/o retornats pel pacient.

Facilitar informació sobre l'eliminació dels residus dels medicaments.

MÈTODE

S'ha dut a terme una revisió narrativa de diferents publicacions científiques, articles de destacats experts, notes informatives de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) i d'altres entitats relacionades amb la gestió de residus.

RESULTATS

En l'expedient previ a l'autorització de comercialització de medicaments humans i veterinaris ha de constar el risc mediambiental anomenat ERA (*environmental risk asses-*

ment) L'any 2018, l'Agència Europea de Medicaments (EMA) va actualitzar la Guia sobre l'avaluació del risc ambiental de medicaments humans.⁴ En el cas dels medicaments veterinaris s'ha d'avaluar a més, que és segur per l'animal a tractar, per les persones que l'administren i per les persones que estan en contacte amb l'animal.³ En els cas de medicaments destinats a animals productors d'aliments s'han d'establir els límits màxims de residus (LMR) i el temps d'espera que ha de transcórrer entre el tractament i la possible obtenció de l'aliment per tal de garantir que no quedin residus que puguin afectar la salut del consumidor i garantir la salut pública.⁵

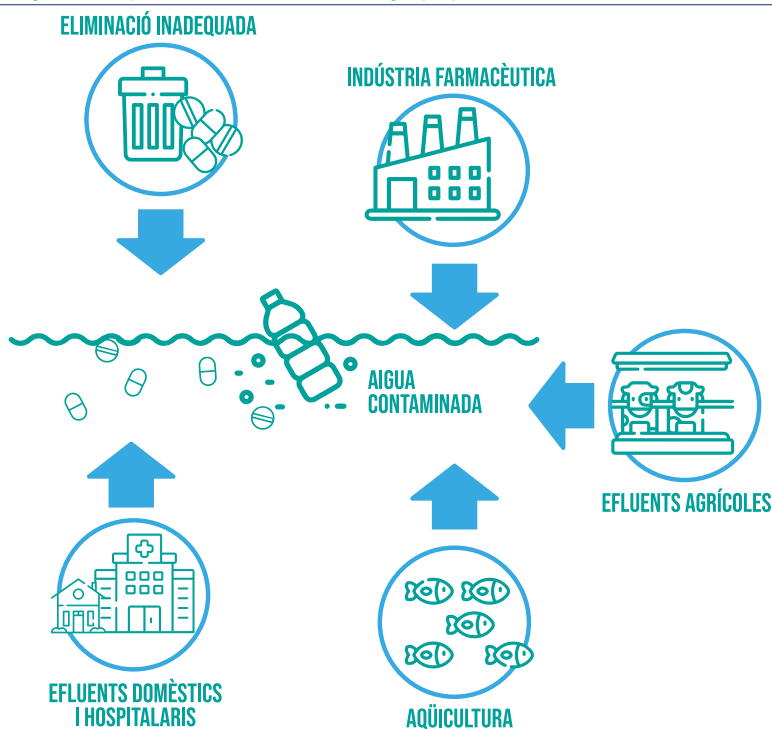
L'avaluació del risc mediambiental es fa en 2 fases: a la fase I es mira l'exposició ambiental. Es calcula la concentració ambiental en aigua superficial (PECSW, *Predicted environmental concentration Surface water*). Si l'exposició és baixa (PEC < 0,01 mcg/l, *Predicted environmental concentration*) s'assumeix que el risc

també és baix i s'acaba l'avaluació. A la fase II, quan l'exposició està per sobre de l'anterior llindar, s'han de fer estudis de les propietats fisicoquímiques d'eco-toxicitat i avaluar el risc. Seria el cas dels medicaments d'alta exposició com són les premescles, antiparasitaris per a animals de pastura o aqüicultura.⁶

VIES DE CONTAMINACIÓ DE MEDICAMENTS AL MEDI AMBIENT. (VEGEU FIGURA 1)

Els **medicaments d'ús humà (MUH)** s'emeten al medi ambient principalment a través d'aigües residuals dels nuclis urbans (domicilis i hospitals), a través d'efluents de depuradores i per abocaments des de plantes de fabricació de medicaments. Tot i que la principal via està relacionada amb l'excreció de fàrmacs per orina i femtes, tant la seva forma activa com els seus metabòlits, també arriben per una eliminació incorrecta de medicaments caducats i/o que no s'han arribat a consumir (medicaments que s'incorporen al rebuig domèstic o es llencen pel desguàs).²

Figura 1. Principals fonts de contaminació de l'aigua per productes farmacèutics i els seus residus



Els **medicaments d'ús veterinari (MUV)** poden arribar al medi ambient de diferents formes, segons si es tracta de medicaments per animals terrestres o bé per animals aquàtics. Els medicaments administrats a animals terrestres arriben al medi a través dels excrements dels animals de granges que s'utilitzen com a fertilitzants. En moltes ocasions els fems es fan servir directament al sòl sense cap tractament previ. També poden arribar al medi ambient de forma directa quan el tractament s'aplica directament a l'aigua o a l'aliment dels animals en aquicultura (cria, reproducció i cultiu de les espècies que viuen en aigua salada o dolça). Ambdues emissions són discontinues, ja que només es produeixen quan els animals requereixen tractament i en les èpoques de l'any que es fa l'abonament.

Les aigües residuals arriben a les depuradores a través de la xarxa de col·lectors, procedents dels diferents nuclis urbans on es realitza la depuració de l'aigua. Aquesta consisteix en retornar l'aigua en condicions òptimes al medi ⁷. El tractament que es fa a les aigües residuals depèn

del nombre d'habitants de la població d'on prové i del tipus de medi on s'abocarà.

El primer pas del procés de depuració consisteix en retirar tota la matèria grollera: pedres, sorra, branques, plàstics, papers, ampolles, etc. Posteriorment, es fa el tractament primari amb el qual es realitza un tractament fisicoquímic que consisteix en l'addició de reactius químics. Posteriorment, s'elimina la matèria orgànica dissolta i l'excés de nutrients (nitrogen i fòsfor). Això es duu a terme en un reactor biològic, dipòsit de grans dimensions on arriba aigua amb matèria orgànica dissolta. Tota aquesta matèria orgànica dissolta és la font d'alimentació dels microorganismes presents en el reactor biològic. Al final d'aquesta fase obtenim aigua neta de contaminants però plena de microorganismes. Aquests microorganismes, en créixer, s'agrupen formant estructures, visibles a simple vista que s'anomenen flocs. Aquests flocs arriben a un decantador secundari. En aquest dipòsit sedimenten a causa del seu pes, dimensions i diferència de densitat els fangs actius (agrupació de microorganismes en

forma de flocs). De manera que es pot dur a terme la separació de la massa d'organismes vius, els flocs i l'aigua neta.

L'excés de fangs se sotmet a un procés de deshidratació i aquests fangs deshidratats es poden reutilitzar per a plantes de compostatge com a adobs o la producció d'energia⁸

GESTIÓ DE RESIDUS DE MEDICAMENTS A LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA

La gestió dels residus a Catalunya es va iniciar l'any 1994 per la Junta de Residus⁹ (ara denominada Agència de Residus). La recollida de medicaments va començar amb el lema: «*No els guardis. Dona'ls*» a través de les farmàcies i posteriorment els Centres d'atenció primària (CAP). Aquesta recollida era gestionada per Farmacèutics Mundi a les farmàcies i la Fundació Humanitària pel Tercer i Quart Món Doctor Trueba als CAP que, amb la col·laboració de la Junta de Residus, els classificaven entre aprofitables i no aprofitables, amb la finalitat de destinar a campanyes solidàries els que es recollien a les farmàcies i garantir una bona gestió dels que es recollien als CAP.

El lema actual és «*Recollim els medicaments per a la salut del medi ambient*». Aquesta etapa, per tant, es diferencia de l'etapa anterior en el fet que l'objectiu ja no és l'aprofitament dels medicaments sinó que es realitzi una correcta gestió dels residus⁹.

A la farmàcia comunitària, com a establiment sanitari, es poden generar residus sanitaris que s'han de destruir segons la normativa vigent per una empresa de gestió de residus autoritzada. Els residus sanitaris es classifiquen en 4 grups en funció de la seva perillositat biològica¹⁰, fonamentalment:

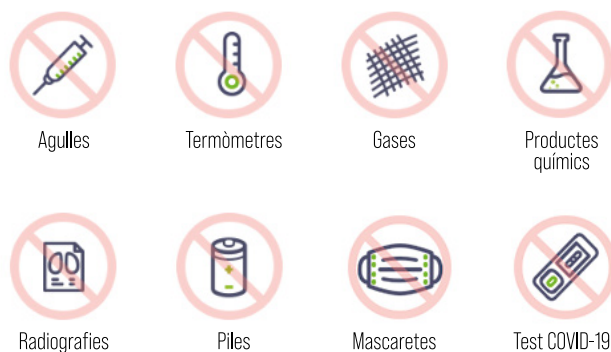
- **Grup I. Residus assimilables a municipals:** són els produïts als

Figura 2. Què podem dipositar al contenidor SIGRE? Font: SIGRE

Què podem portar a SIGRE?



Què NO podem portar a SIGRE?



centres sanitaris i que no tenen res a veure amb l'activitat sanitària.

- **Grup II. Residus sanitaris no específics:** són els generats a conseqüència de l'activitat sanitària, però que no representen més risc per a la salut i el medi ambient que els residus sòlids urbans.
- **Grup III. Residus sanitaris específics o de risc.** S'han de dipositar en recipients rígids, hermètics i retolats amb l'indicatiu "Residus de risc".
- **Grup IV. Residus tipificats en normatives singulars, citotòxics.** La seva gestió està subjecta a requisits especials des del punt de vista higiènic i mediambiental. En aquest grup trobem medicaments caducats, restes de substàncies de formulació magistral, citotòxics, etc. En cas que es generin aquests tipus de residus es té l'obligació d'obtenir un codi de productor de residus que proporciona l'Agència de Residus i de tenir contracte amb una empresa transportista de residus autoritzada per l'Agència De Residus de Catalunya (ARC).¹¹ En el moment de la recollida, aquesta empresa lliurarà el document justificant de la recollida.

L'ARC és l'òrgan competent en matèria de residus de Catalunya, qui autoritza els productors, transportistes i gestors, i s'encarrega de vetllar per la correcta gestió de residus i de la traçabilitat de tot el procés.

La gestió dels residus de medicaments requereix un tractament específic i diferenciat. La recollida i la destrucció dels mateixos les realitza una empresa autoritzada.

A més d'aquests residus, ens trobem amb els **medicaments retornats per pacients.**

L'any 2000 l'Organització Mundial de la Salut (OMS) recomanava no destinar aquests medicaments per a donacions o campanyes solidaries¹², així que el sector farmacèutic va crear el Sistema Integrat de Gestió de Residus de medicaments d'origen domiciliari i els seus Envasos (SIGRE). Gràcies a aquest procediment els medicaments d'aquest origen es dipositen en els punts SIGRE que estan ubicats a les oficines de farmàcia, de manera que estan custodiats en tot moment per professionals sanitaris¹³.

Al SIGRE s'han de dipositar envasos buits, medicaments caducats

o retornats pel pacient, dintre de la caixa i amb el prospecte. Així en el moment de classificació dels residus s'aplicarà el tractament mediambiental corresponent. Els **envasos de les fórmules magistrals i preparats oficials que utilitzen els pacients, igual que la resta de medicaments, també s'han de dipositar.**¹⁴ (Vegeu figura 2)

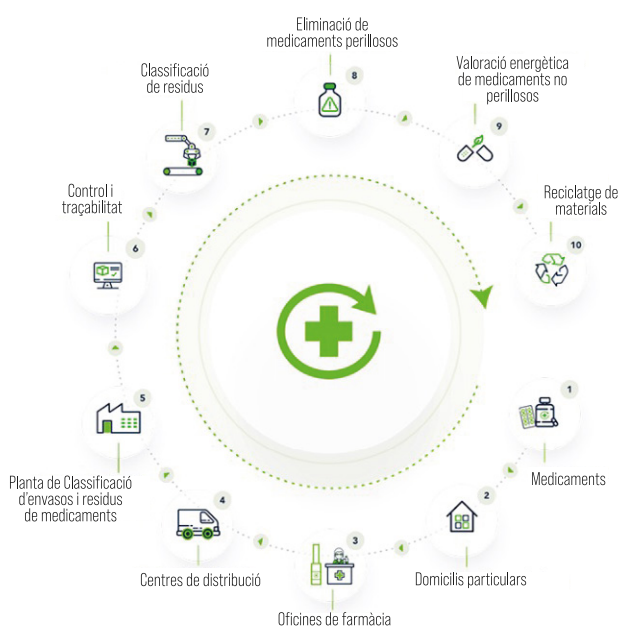
Tots els residus de medicaments són destruïts, ja que està prohibida la donació d'aquests medicaments ni a particulars ni a altres països¹⁵, pel risc que pot suposar l'ús de medicaments que han sortit fora del canal farmacèutic i que no es pot garantir que hagin estat conservats en bones condicions i mantinguin la seva qualitat.

Els laboratoris titulars de comercialització de medicaments tenen l'obligació de participar en sistemes que garanteixin la recollida de residus. A l'etiquetatge dels medicaments ha de constar el símbol del SIGRE i als prospectes s'ha d'incloure la llegenda: *"Els medicaments no s'han de llençar pels desguassos ni a les escombraries. Dipositi els envasos i els medicaments que no necessita al Punt SIGRE de la farmàcia. En cas de dubte, pregunteu al vostre farmacèutic com desfer-vos dels envasos i dels medicaments que no necessiteu.*" (Vegeu figura 3)

En el cas que una farmàcia ofereixi el sistema personalitzat de dosificació (SPD) té l'obligació legal d'ocupar-se del tractament mediambiental dels seus residus.¹⁶ Pot escollir entre un fabricant adherit a SIGRE o bé complir amb les obligacions previstes a la Llei 11/1997 d'envasos i residus d'envasos.¹⁷

També ens podem trobar amb **medicaments que caduquen a la farmàcia** i que, per tant, no han arribat a ser dispensats abans de la seva data de caducitat. En general, els medica-

Figura 3. Circuit del sistema de reciclatge de medicaments. Font: SIGRE



ments caducats es poden retornar a través del majorista o a través d'una empresa de gestió de residus per tal que es faci la correcta eliminació.

Els repartidors de la distribució farmacèutica recullen en el moment del repartiment de medicaments les bosses del SIGRE i les porten fins a les seves instal·lacions. Allà un gestor autoritzat ho porta fins a les plantes de classificació dels residus. Aquest procés es coneix com a logística inversa.

MÈTODES D'ELIMINACIÓ DE RESIDUS DE MEDICAMENTS

Els medicaments i els seus metabòlits excretats a través del cos humà arriben a les plantes de tractament d'aigües residuals on es realitzen un conjunt de tractaments biològics i fisicoquímics. Els mètodes convencionals per a l'eliminació de medicaments normalment consisteixen en incineració a elevades temperatures, però tot i ser eficaç no és viable pel consum energètic i l'alliberació de gasos tòxics. La ineficàcia dels mètodes convencionals per eliminar els residus de medicaments de l'aigua condueix a cercar noves tecnologies i materials pel seu correcte tractament.¹⁸ Entre aquests mètodes destaquem la bioremediació assistida per microorganismes que es fa en bioreactors i sota unes condicions específiques. La biotecnologia de la bioremediació es basa a aprofitar les capacitats metabòliques dels microorganismes per degradar els contaminants químics presents en diferents matris ambientals. Un exemple és la degradació aeròbica del paracetamol que disminueix de forma considerable la seva concentració.¹⁹

Recentment s'ha descobert un nou bacteri capaç de degradar i eliminar l'ibuprofèn. Aquest principi actiu analgèsic, antipirètic i antiinflamatori es detecta cada vegada amb més freqüència com a contaminant en el medi aquàtic a causa de l'elevat con-

sum en l'àmbit mundial i la limitada eliminació en plantes de tractament residuals. Aquest bacteri que pertany a l'espècie *Rhizorhabdus wittichii* i creix alimentant-se d'ibuprofèn²⁰, el degrada ràpidament evitant l'acumulació de metabòlits. El projecte es va iniciar quan es va aïllar la soca MPO218 a partir dels fangs actius d'una planta depuradora d'aigües d'una empresa farmacèutica. Aquest bacteri avui dia té la limitació que només serveix per a aquesta substància, però pot ser una línia d'investigació prou interessant.

RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS PER LA PRESENCIA AL MEDI AMBIENT.

Un cop consumits, els antibiòtics s'excreten principalment a través de l'orina o femtes d'animals o persones. Això comporta l'alliberament al medi ambient de molècules actives i productes metabolitzats que també mantenen activitat biològica i poden tenir impacte sobre el medi ambient. La presència de residus antibiòtics en els diferents compartiments mediambientals és un factor determinant en el manteniment, amplificació i difusió de gens de resistència.²¹

La resistència als antibiòtics és una de les principals amenaces per a la salut pública. La disseminació de les resistències pot produir-se mitjançant el moviment de les persones, animals i fins i tot pels aliments. Les soques fàrmac-resistents es propaguen ràpidament entre animals i humans. El pla d'acció enfront de les resistències a antimicrobians de la UE (*European Union Action on Antimicrobial Resistance*) reconeix la importància del monitoratge dels antibiòtics al medi ambient.²² És molt important conèixer quin ús es fa dels antibiòtics per poder establir plans de millora. Estem en un moment de risc en què les malalties infeccioses que abans teníem sota control ara comencem a no poder tractar.

Com a resultat d'una iniciativa de la Comissió Europea (CE), en la que es va encarregar a l'EMA la coordinació de la recollida de dades d'ús d'agents antimicrobians dels estats membres dins el sector veterinari, es va iniciar el Projecte ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*).²³ A Espanya la responsable és l'AEMPS. A l'inici l'ESVAC només comptava amb les dades aportades pels laboratoris farmacèutics, però per tal de complir amb la normativa europea sobre la traçabilitat, es va afegir la informació aportada per tots els agents: distribuïdors majoristes i al detall, farmàcies i agents de consum com són les granges. Anualment s'han de declarar les vendes de medicaments veterinaris que continguin antibiòtics.

En els últims anys s'ha observat una reducció del consum d'antibiòtics²⁴. Coincideix amb el desenvolupament del PRAN (*Pla Nacional Resistència Antibiòtics*) que va començar en 2014 per tal de disminuir la resistència bacteriana sota la coordinació de l'AEMPS.

A més de la reducció en el consum, i la consegüent reducció de residus d'antibiòtics, és important fer una correcta eliminació dels medicaments antimicrobians per obtenir un benefici mediambiental i sanitari.

Diferents organismes que es dediquen a la protecció de la salut pública i mediambiental com la OMS fan una crida a tots els països per reduir la contaminació causada per fàrmacs antimicrobians.²⁵

L'IMPACTE DE MEDICAMENTS EN ANIMALS AQUÀTICS.

L'envelliment de la població provoca un augment global del consum de medicaments. Molts productes farmacèutics es detecten en sòls, mars, llacs, rius i aigües subterrànies. La presència dels medicaments en l'ai-

gua exerceixen un impacte negatiu sobre els animals aquàtics.

A causa de l'augment de les malalties canceroses, els **fàrmacs citostàtics** s'han convertit en una amenaça ambiental. Les principals fonts són els efluents hospitalaris, rebuig dels domicilis i els fabricants dels medicaments. Aquestes substàncies no s'eliminen de forma eficient en el tractament d'aigües residuals, de manera que es troben a la superfície, al sòl i fins i tot a l'aigua potable en quantitats de fins a $2,12 \times 10^{-4}$ mg/l²⁶. La seva influència nociva en els humans no indica un risc significatiu en els consumidors, però s'hauria de vigilar en persones vulnerables. En el cas dels animals aquàtics els medicaments contra el càncer en les concentracions detectades podrien causar toxicitat crònica, i tenir impacte perjudicial en el material genètic. L'efecte de toxicitat aguda és menys probable.

Altres dels efectes més coneguts sobre la farmacontaminació en ecosistemes aquàtics és l'efecte dels estrògens en la feminització de peixos i amfibis. Aquests actius s'utilitzen com a contraceptius hormonals i en teràpia de substitució hormonal. Tot i que es troben de forma natural en els vertebrats i invertebrats, s'ha detectat que quan els éssers humans i els animals silvestres estan exposats a concentracions majors a les quals un organisme produeix de forma natural, es generen efectes adversos en el sistema endocrí. Així doncs, els estrògens representen un risc ambiental pel seu alt potencial de persistir en els ecosistemes i produir acumulació i toxicitat.²⁷

CONTAMINACIÓ DEL MEDI AMBIENT PER MEDICAMENTS CONTRA LA COVID. EFECTES DE LA PANDÈMIA.

Durant la primera onada de la pandèmia (abril 2020-juliol 2020) es va fer una anàlisi de la farmacontaminació

d'alguns dels medicaments contra el SARS-CoV-2 mesurant la concentració d'alguns fàrmacs en una estació depuradora que recull les aigües residuals incloent les aigües residuals hospitalàries²⁸ En aquest estudi es volia mesurar els patrons de consum de fàrmacs hospitalaris a Vitòria-Gasteiz durant la primera onada de pandèmia de COVID-19, sobretot aquells amb activitat antiviral i els utilitzats a les UCI, com els anestèsics. L'estudi es va fer mesurant les concentracions d'aquests fàrmacs a l'afluent (aigua residual que entra a la planta de tractament) i a l'efluent (sortida de l'aigua ja tractada), per avaluar-ne els possibles efectes eco-toxicològics.

Aquest estudi mostra com el consum de cisatracuri es va multiplicar per 25 i el de lopinavir-ritonavir es va multiplicar per 20. Es va mesurar també l'impacte de la hidroxicloroquina, del lopinavir, loperamida (per tractar la diarrea provocada pel lopinavir/ritonavir), agents bloquejadors neuromusculars emprats a l'UCI com el cisatracuri i rocuroni, fàrmacs sedo-analgèsics com el midazolam intravenós, fentanil, remifentanil i propofol, antibiòtics com levofloxacina i ceftriaxona, broncodilatadors com l'ipratropi o el salbutamol i heparines de baix pes molecular com l'enoxaparina. La ivermectina mostra toxicitat moderada per algues i peixos i toxicitat elevada per invertebrats i el lopinavir té risc de bioacumulació a través de la cadena alimentària en ser una substància lipòfila.

La pandèmia de la COVID-19 ha modificat gran part dels nostres hàbits quotidians i ha tingut un fort impacte en la recollida selectiva dels residus que generem a les nostres llars. Durant l'estat d'alarma el SIGRE va ser considerat essencial, per tant, estava operatiu. La recomanació, però, era només portar aquests residus a la farmàcia en cas que fos imprescindible. Els resultats de la Declaració

Anual d'Envasos 2021 (DAE)²⁹ reflecteix una tornada a la rutina prèvia a la pandèmia, amb una mitjana anual de 100 grams per habitant. Tendència que es va mantenir en els primers mesos de 2022.

La DAE és un document que recull la informació sobre els medicaments que es comercialitzen quant a tipus d'envàs, pes i materials utilitzats, etc.³⁰

Des de SIGRE es va emetre un comunicat per informar que els residus derivats de la COVID-19 com són les mascaretes i els tests d'antígens no han de dipositar-se en cap cas en els punts de recollida SIGRE. Segons la normativa vigent, s'han de llençar en el contenidor del rebuig, junt amb la resta de residus que no poden ser reciclats. Els envasos d'aquests productes sanitaris (capses de cartró, bosses de plàstic, etc.) si s'han de separar al contenidor de recollida selectiva corresponent, en el blau el cartró/ paper i al groc, els envasos de plàstic.³¹

REDUCCIÓ DE LA PETJADA DE CARBONI

La petjada de carboni mesura la quantitat d'emissions de CO₂ i altres gasos d'efecte hivernacle, causats de forma directa i indirecta per un individu, activitat, organització o producte al llarg de la seva vida.³²

L'AEMPS reconeix l'impacte mediambiental que suposa l'ús de propel·lents (HFC, hidrofluorocarbons) que són els actuals cartutxos pressuritzats (pMDI, pressurized metered dose inhaler). A Espanya al voltant del 52% dels inhaladors utilitzats són pMDI, amb una mitjana anual de 15 milions d'unitats venudes que suposen una emissió de 400.000 tones equivalents de CO₂ anuals.³³

Actualment s'estan investigant nous propel·lents menys contaminants que poden produir un 90% menys de carboni. Existeix la possibilitat de fer us de dispositius d'inhalació

ció de pols sec o de nebulització per a nous pacients de 6 anys o amb flux respiratori > 30 l/ min sempre que el metge en fer la valoració ho consideri adequat segons la *Guia Española del Manejo del Asma 5.2* ³⁴

Si ajudem a millorar el coneixement dels pacients sobre l'ús dels inhaladors, ens assegurem de la correcta arribada de fàrmac als pulmons i es redueix la necessitat de la medicació de rescat, que bàsicament són dispositius pressuritzats. Quan un pacient necessita un inhalador de rescat 3 o més vegades en una setmana, és indicatiu d'un mal control de la malaltia i possiblement seria necessari ajustar la medicació base. Això suposaria una disminució dels inhaladors de rescat que són menys eco-sostenibles. Segons l'estudi AIRE, menys de la meitat dels pacients dipositen els inhaladors ja utilitzats i els cartutxos rebutjables en el SIGRE pel seu correcte reciclatge³⁵.

El SIGRE realitza un correcte reciclatge dels diferents materials dels medicaments: vidre, plàstic, metalls i cartró (evitant la tala d'arbres). Gràcies a la logística inversa s'estalvien cada any l'emissió d'un 1400 tones de CO₂.

L'EFECTE DEL DICLOFENAC EN ELS VOLTORS

Altres cas de contaminació del medi ambient amb residus de medicaments és el diclofenac que arriba als voltors a través d'animals morts que havien estat tractats amb aquest antiinflamatori no esteroïdal. Aquests fàrmacs indueixen una insuficiència renal en aquests animals que provoca una acumulació d'àcid úric en diferents òrgans i pot provocar la seva mort. Això va provocar la gairebé extinció en alguns països com l'Índia o Pakistan d'aquests animals fins al 2006, any en què es va prohibir en veterinària. El fet que desapareguin els voltors provoca un greu problema,

ja que aquests animals són els que eliminen les restes d'animals morts.³⁶

A Espanya per tal de reduir aquests riscos es va advertir, a través del prospecte i de la fitxa tècnica dels medicaments veterinaris, de la prohibició de la prescripció i administració de l'antiinflamatori per a animals susceptibles d'entrar a la cadena tròfica de la fauna salvatge.³⁷ Així al mes de setembre de 2022 després de fer una revisió, també es va incloure un advertiment al prospecte i fitxa tècnica de l'antiinflamatori flunixin, utilitzat en equins, bovins i porcíns: *"No administrar a animals susceptibles d'entrar a la cadena alimentària de la fauna salvatge"*³⁸

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

La presència de residus de medicaments en el medi ambient pot suposar un risc per a la salut humana i animal. D'entre les mesures per reduir l'impacte mediambiental en totes les fases de la cadena (des del fabricant fins al consumidor) i protegir, per tant, la flora i la fauna són:

- Fomentar hàbits sanitaris correctes, així com fer revisions periòdiques de les farmàcies domèstiques. D'aquesta manera es disminueix l'automedicació, l'ús de medicaments caducats o en mal estat, s'evita l'acumulació de medicaments i se sensibilitza sobre l'ús responsable.
- Sensibilitzar a la població sobre la importància d'eliminar correctament els residus, sobretot, líquids i medicaments tòpics que hi ha tendència a una eliminació incorrecta.
- Assegurar una correcta recollida dels residus dels fàrmacs com es fa amb el SIGRE.
- Fer un plantejament col·laboratiu global per afrontar la salut tenint en compte la salut humana, animal i ambiental amb un treball comú entre veterinaris, ramaders, indústria

farmacèutica i autoritats sanitàries que permeti l'obtenció d'aliments segurs sense restes de medicaments en aquests.

- Fer envasos més sostenibles: millorant la reciclabilitat, incorporació d'envasos més ecològics i/o reducció del pes de l'envàs, la qual cosa reduiria el volum de residus. Aquest punt, però, té la limitació que els envasos dels medicaments han de complir uns requisits tècnics i sanitaris estrictes per garantir la qualitat, seguretat i eficàcia dels medicaments, de manera que de vegades no és possible la reducció del format o del canvi de material.
 - Intentar reduir el volum de medicaments no utilitzats o caducats, ajustant per exemple la mida dels envasos a la durada dels tractaments.
 - És necessari elaborar plans estratègics i d'acció per combatre el problema de la resistència als antibiòtics.
 - Obrir noves línies d'investigació cercant bacteris per a l'eliminació de medicaments i que puguin servir per a la bioremediació d'aquests contaminants.
 - Intentar reduir la petjada de carboni fomentant l'ús de nous propèl·lents en els aerosols menys contaminants. És important conscienciar sobre la correcta gestió del rebuig dels inhaladors.
 - Realitzar més estudis de forma sistemàtica sobre la presència de fàrmacs en aigua potable, per tal de poder avaluar els potencials riscos per a la salut a llarg termini, de concentracions baixes de fàrmacs sobretot en poblacions vulnerables.
- Si en el segle XX el gran repte fou augmentar l'esperança de vida de la població, al segle XXI ens enfrontem al desafiament de preservar la salut de la població on les persones, animals i medi ambient formen part del que anomenem "Una Sola Salut". ■

Bibliografia

1. Ministerio para la transición ecológica y el reto demográfico. Contaminantes emergentes. [Data consulta: 15/07/2022] Disponible a: <https://www.miteco.gob.es/es/agua/temas/estado-y-calidad-de-las-aguas/contaminantes-emergentes/>
2. Mr. Shailendra Mudgal, Ms. Arianna De Toni, Ms. Sarah Lockwood, Ms. Katherine Salès, Mr. Thomas Backhaus. Study on the environmental risks of medicinal products. [Data consulta: 20/7/22] Disponible a: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/study_environment_0.pdf
3. One Health: los medicamentos veterinarios. Punto Farmacológico num 162 [Data consulta: 04/08/2022] Disponible a: <https://www.farmacologicos.com/wp-content/uploads/2022/07/Punto-Farmacologico-162-Medicamentos-veterinarios.pdf>
4. Agencia Europea del Medicamento. 15 de noviembre de 2018 [Data consulta: 29/07/2022] Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf
5. Reglamento (CE) n.º 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal. [Data consulta: 29/07/2022] Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=CELEX:32009R0470&qid=1441277873860>
6. Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. [Data consulta: 29/07/2022]. Disponible a: <https://www.boe.es/doue/2019/004/L00043-00167.pdf>
7. Agència Catalana de l'Aigua [ACA] [Data de consulta: 20/7/2022] Disponible a: <https://aca.gencat.cat/ca/laigua/gestio-del-cicle-de-laigua/depuracio-dai-guees-residuals/>
8. Agència Catalana de l'Aigua [ACA] [Data consulta 2/05/2023] Disponible a: https://aca.gencat.cat/web/contenent/20_Aigua/01_gestio_del_cicle_de_laigua/03_Depuracio/ProcesDepuracioAiguesResiduals.pdf
9. Agència de residus de Catalunya [Data consulta 1/08/2022] Disponible a: https://residus.gencat.cat/ca/ambits_dactuacio/recol·lectiva/residus_municipals_especials/medicaments/la_gestio_dels_medicaments/
10. Gencat- Canal Empresa. Residus sanitaris [Data consulta 12/09/2022] Disponible a: https://canalempresa.gencat.cat/ca/03_sectors_d_activitat/04_aigua_sanejament_i_residus/residus/residus_sanitaris/
11. Gencat- Departament de Salut. Centres generadors de residus sanitaris [Data consulta: 1/8/2022] Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/ca/ambits_actuacio/per_perfiles/empreses_i_establiments/centres_generadors_de_residus_sanitaris/
12. Directrices sobre donativos de medicamentos. Revisión de 1999, 2a Edición [Data consulta: 5/8/2022] Disponible a: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66631/WHO_EDM_PAR_99.4_spa.pdf;jsessionid=A4C336AA0730BC97C50E5472F2B2704?sequence=1
13. SIGRE. El punto SIGRE [Consultat: 15/07/2022] Disponible a: <https://www.sigre.es/farmacias#el-punto-si-gre-de-la-farmacia>
14. SIGRE. Preguntas frecuentes: formulas magistrales [Data consulta: 6/9/2022] Disponible a: <https://www.sigre.es/farmacias#preguntas-frecuentes>
15. Guidelines for Medicine Donations Revised 2010, 3a Edición [Data consulta: 5/8/2022] Disponible a: https://www.aemps.gob.es/industria/distribucion_medicamentos/docs/9789241501989_eng.pdf?x58227
16. SIGRE. Sistemas personalizados de dosificación (SPD) [Data consulta: 6/9/2022] Disponible a: <https://www.sigre.es/farmacias#sistemas-personalizados-de-dosificacion>
17. Lei d'envasos i residus d'envasos, de 24 abril. Disponible a: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1997-8875>
18. González-González, R. B., Sharma, A., Parra-Saldívar, R., Ramírez-Mendoza, R. A., Bilal, M., & Iqbal, H. M. N. (2022). Decontamination of emerging pharmaceutical pollutants using carbon-dots as robust materials. *Journal of Hazardous Materials*, 423. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127145> [Data consulta: 10/8/2022]
19. Lili Zhang 1, Jun Hu, Runye Zhu, Qingwei Zhou, Jianmeng Chen. Degradation of paracetamol by pure bacterial cultures and their microbial consortium *Appl Microbiol Biotechnol* 2013 Apr;97(8):3687-98. [Data consulta: 10/8/2022] Disponible a: DOI: 10.1007/s00253-012-4170-5. Epub 2012 May 31.
20. Magaly Aulestia, Amando Flores, Sebastián Acosta-Jurado, Eduardo Santero, Eva M. Camach. Genetic Characterization of the Ibuprofen-Degradative Pathway of *Rhizorhizobium wittichii* MP0218 *Appl Environ Microbiol* 2022 Jun 14;88(11):e0038822. [Data consulta: 10/8/2022] Disponible a: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/aem.00388-22>.
21. AEMPS. Nuevos informes del PRAN arrojan luz sobre el papel del medioambiente en la resistencia a los antibióticos. [Data consulta: 26/7/2022]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/nuevos-informes-del-pran-arrojan-luz-sobre-el-papel-del-medioambiente-en-la-resistencia-a-los-antibioticos/>
22. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) [Data consulta: 26/7/2022] Disponible a: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action_plan_0.pdf
23. EMA. Veterinary Regulatory. ESVAC [Data consulta: 19/9/2022] Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>
24. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) [Data consulta: 26/7/2022] Disponible a: <https://resistenciaantibioticos.es/es/noticias/espana-reduce-un-54-el-consumo-de-antibioticos-en-salud-humana-y-un-136-las-ventas-de#:~:text=L%20reducci%C3%B3n%20del%20consumo%20de,la%20resistencia%20bacteriana%20en%20Espa%C3%B1a>
25. Organización mundial de la salud. 2 de març de 2022. [Consultat: 28 juliol 2022] Disponible a: <https://www.who.int/es/news/item/02-03-2022-world-leaders-and-experts-call-for-action-to-protect-the-environment-from-antimicrobial-pollution>
26. Jureczko M, Kalka J. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jan 5;866:172816. Cytostatic pharmaceuticals as water contaminants. [Data consulta: 26/7/2022] Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001429991930768X>
27. Irwing M. Ramírez-Sánchez, Polioptro Martínez-Austria, Marco A. Quiroz-Alfaro, Erick R. Bandala. Efectos de los estrógenos como contaminantes emergentes en la salud y el ambiente [Data de consulta: 2de setembre 2022] Disponible a: <https://www.scielo.org.mx/pdf/tca/v6n15/v6n15a3.pdf>
28. S. Domingo-Echaburu M. Irazola, A. Prieto, B. Rocano, A. Lopez de Torre-Querejazu, A. Quintana, G. Orive, U. Lertxundi. Drugs used during the COVID-19 first wave in Victoria-Gasteiz (Spain) and their presence in the environment [Data consulta: 12/8/2022] Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969722002121?via%3Dihub>
29. SIGRE. Resultados ambientales 2021: de camino a la normalidad [Data consulta: 6/9/2022] Disponible a: <https://www.sigre.es/boletin/sigre-informa-79/sigre-responde-79/>
30. Gencat. Agència de Residus de Catalunya. Declaració anual d'envasos [Data consulta: 13/9/2022] Disponible a: https://residus.gencat.cat/es/ambits_dactuacio/tipus_de_residu/residus_industrials/declaracio_anual_d_envasos
31. SIGRE. SIGRE INFORMA Nº79 MARÇ 2022 [Data consulta: 9/9/2022] Disponible a: <https://www.sigre.es/boletin/sigre-informa-79/residuos-covid-79/>
32. Guía para el cálculo de la huella de carbono y para la elaboración de un plan de mejora de una organización. [Data consulta: 2/8/2022] Disponible a: https://www.miteco.gob.es/cambio-climatico/temas/mitigacion-politicas-y-medidas/guia_huella_carbono_tcm30-479093.pdf
33. AEMPS. Nota informativa: La AEMPS informa sobre los propulsores utilizados en inhaladores presurizados y cómo reducir su huella de carbono. [Data consulta: 1/8/2022] Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos/sohumano-3/2022-muh/la-aemps-informa-sobre-los-propulsores-utilizados-en-inhaladores-presurizados-y-como-reducir-su-huella-de-carbono/>
34. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía Actualizació del maneig de l'asma [Data consulta: 2/8/2022] Disponible a: <https://www.separ.es/node/1812>
35. Cantalapietra Fernández F, Rico Munilla D, Rivero Zugasti L, De Simón Gutiérrez R, Ginel Medoza L, Hidalgo Requena A. Análisis perceptivo de los inhaladores reciclados. Proyecto AIRE [Data consulta: 2/8/2022] Disponible a: <https://www.farmaceticoscomunitarios.org/es/journal-article/analisis-perceptivo-inhaladores-reciclados-proyecto-aire>
36. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias: Diclofenaco en buitres: ¿podría provocar el declive de la población española? [Data consulta: 10/8/2022] Disponible a: <https://doi.org/10.5209/RCCV.55682>
37. AEMPS. Nota informativa 18 junio 2015. Medicamentos Veterinarios [Data consulta: 10/8/2022] Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-veterinarios/2015/docs/NI-MVE-T_08-2015-prescripcion_diclofenaco.pdf
38. AEMPS. Nota informativa 22 Setembre 2022. Medicamentos Veterinarios [Data consulta: 28/09/2022] Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-veterinarios/2022/NI-MVET_07-2022-diclofenaco.pdf

El repte del segle XXI: La cronicitat

Carla Codina-Jiménez

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Servei de Farmàcia, Badalona, Catalunya.

Ester Valls

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Servei de Farmàcia, Badalona, Catalunya.

Adrià Vilariño

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Servei de Farmàcia, Badalona, Catalunya.

Alba Martin

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Servei de Farmàcia, Badalona, Catalunya.

Sergio Marin

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Servei de Farmàcia, Badalona, Catalunya.

Carles Quiñones

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Servei de Farmàcia, Badalona, Catalunya.

Paraules clau:

Cronicitat

Edat avançada

Adequació farmacoterapèutica

Osteoporosi

RESUM

L'esperança de vida de la població mundial ha incrementat considerablement en els últims anys. Aquesta situació converteix l'envelliment i la cronicitat en una prioritat real en la majoria dels sistemes sanitaris del món, especialment en situació de complexitat i pluripatologia.

Es presenta el cas d'una pacient crònica complexa de 87 anys que ingressa a càrrec de traumatologia del nostre centre per a ser intervinguda d'una fractura de maluc. A causa de la pluripatologia i la polifarmàcia de la pacient, el seu maneig farmacològic durant l'ingrés es converteix en un repte per als professionals sanitaris. El següent cas descriu l'abordatge del tractament anticoagulant amb els anticoagulants orals directes abans i després d'una intervenció quirúrgica, el maneig de la síndrome confusional, la qual és freqüent en pacients d'edat avançada durant una estada hospitalària i la farmacoteràpia de l'osteoporosi.

El cas descrit evidencia la necessitat d'integrar el farmacèutic en equips multidisciplinaris pel paper que presenta en l'adequació farmacològica, en programes de conciliació i en l'assessorament farmacològic. A més a més, en estudis anteriors s'ha demostrat que la seva presència aporta una reducció de la morbimortalitat, la durada de les estades hospitalàries i de l'impacte econòmic.

INTRODUCCIÓ

L'esperança de vida de la població mundial ha incrementat considerablement els últims anys. Tant és així que les persones majors de 65 anys han passat de representar el 6% de la població el

1990 al 9% el 2019 i es preveu que en 2050 arribi al 16%¹. Aquest fet ha comportat que existeixi un gran percentatge de població envellida, amb patologies cròniques i amb un elevat consum de fàrmacs². Actualment, més de la meitat de les morts al món són degudes a les malalties cròniques. Espanya es troba entre els països d'Europa amb majors taxes de cronicitat, amb una clara tendència a l'alça. El 20% de la població presenta almenys una malaltia crònica i en el 91,3% dels casos és la principal causa de mortalitat. En termes econòmics, això suposa la primera causa de despesa sanitària^{3,4}.

L'envelliment i la cronicitat suposen un factor de risc elevat per a patir diferents condicions agudes com per exemple les fractures associades a la fragilitat i en pacients amb osteoporosi, sent una causa freqüent d'ingrés hospitalari en aquests pacients⁵. Cal afegir com a factor desencadenant la presència de caigudes, que són assídues en població d'edat avançada a causa de la coexistència d'altres factors que les afavoreixen com: debilitat muscular, dificultats per a la marxa, dèficit visual, polimediació, etc.^{6,7}. Les fractures de maluc són les més freqüents, representen el 20-35% de les fractures per fragilitat i són les de major transcendència en termes de salut pública per la seva elevada morbiditat, el seu important impacte en la mortalitat i les seves repercussions socioeconòmiques. Suposen la causa més usual d'ingrés hospitalari en els serveis de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia⁸. El maneig farmacoterapèutic d'aquests pacients durant l'estada hospitalària es converteix en un repte. Un elevat percentatge d'ells presenten polimedica-

ció (definida com el consum de 5 o més fàrmacs), fet que implica un increment del risc d'errors de medicació, com són les interaccions farmacològiques, els errors de dosis i de freqüència, l'omissió de fàrmacs prescrits, medicació inadequada per l'estat clínic actual del pacient, etc. sent un factor de risc de mortalitat i de morbiditat^{9,10}.

Aquesta situació converteix l'envelliment i la cronicitat en una prioritat real en la majoria dels sistemes sanitaris del món, especialment en situació de complexitat i pluripatologia. D'aquesta manera, la coordinació entre els diferents nivells assistencials i la creació d'equips multidisciplinaris que apostin per un model sanitari integral i preventiu centrat en el pacient i no en la malaltia, es converteix en una necessitat.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Es presenta el cas d'una pacient crònica complexa de 87 anys que ingressa a la planta de traumatologia del nostre centre per ser intervinguda d'una fractura de maluc.

Com a antecedents patològics d'interès destaquen:

- Síndrome metabòlica
 - Diabetis mellitus tipus 2 tractada amb repaglinida 0,5 mg/24 h
 - Dislipèmia tractada amb atorvastatina 20 mg/24 h.
 - Hipertensió arterial controlada amb amlodipino 5 mg/24 h i hidroclorotiazida 25 mg/24h.
- Patologia cardíaca
 - Fibril·lació auricular en tractament anticoagulant amb rivaroxaban 15 mg/24 h.
 - Insuficiència cardíaca i angina de pit inestable controlades amb mononitrat d'isosorbida 10 mg/12h, pegats de nitroglicerina 10 mg/24h i bisoprolol 5mg/24 h.
- Deteriorament del sistema urinari/renal
 - Insuficiència renal crònica.
 - Incontinència urinària.

- Insomni pel qual pren lorazepam 1 mg/24 h.
- Antecedents d'úlceres pèptics, pel qual pren omeprazol 20 mg/24 h

Els problemes farmacoterapèutics identificats són:

- Maneig pre i postoperatori del pacient en tractament amb anticoagulants orals directes.
- Maneig de la síndrome confusional aguda.
- L'abordatge de l'osteoporosi.

MANEIG PRE I POSTOPERATORI DEL PACIENT ANTICOAGULAT AMB ANTICOAGULANTS ORALS DIRECTES.

Subjectiu

Pacient crònica complexa, parcialment dependent per a les activitats de la vida diària. Acudeix a urgències presentant bon estat general: normocolorejada, normohidratada, eupneica, conscient i orientada en temps i espai.

Objectiu

Pacient amb fractura de maluc anticoagulada amb rivaroxaban. Es sol·licita una anàlisi completa per a determinar la viabilitat de realitzar la intervenció quirúrgica. Es recullen els següents paràmetres analítics d'interès:

- Temps de protrombina (%): 30
- INR (quocient internacional normalitzat): 2,6
- Temps de tromboplastina parcial activada (rati): 1,4
- Glucosa: 222 mg/dl
- Urea: 94,7 mg/dl
- Creatinina: 2,23 mg/dl
- Sodi: 138,8 mmol/l
- Potassi: 3,3 mmol/l

Anàlisi

Es recomana intervenir als pacients amb fractura de maluc en les primeres 48 h del succés¹¹. Cal destacar que aquesta recomanació no és així per als pacients en tractament amb antiagregants o amb nous anticoagulants orals. Aquesta distinció es deu al fet que l'anestèsia recomanada per a aquesta mena

d'intervenció és l'anestèsia neuroaxial, la qual s'ha relacionat amb un increment del risc de desenvolupar hematoma subdural en aquest grup de pacients¹².

Pel que fa al maneig preoperatori del pacient tractat amb anticoagulants orals directes (ACOD) es coneix la necessitat de suspendre el tractament amb ACOD abans de la intervenció, però actualment no hi ha un consens universal sobre el nombre de dies previs a la intervenció que s'ha de suspendre el tractament anticoagulant.

En el nostre centre es segueixen les recomanacions del maneig de l'anticoagulació de les pautes d'harmonització del CatSalut, on s'estratifiquen els pacients segons l'ACOD i el risc hemorràgic de la intervenció, i fa una recomanació de quin dia previ a la intervenció s'hauria de suspendre el tractament anticoagulant¹³.

Referent a la reintroducció post-intervenció dels ACOD, de manera general es recomana fer-ho a les 24h. No és així si el risc hemorràgic del pacient és molt baix, ja que està contemplada la possibilitat de re-introduir la pauta d'anticoagulació en les 6-12h post-intervenció. Per contra, si el risc hemorràgic és elevat, la reintroducció de l'anticoagulant es podria demorar fins a les 48-72h post-intervenció^{13,14}.

Pla

El dia 11 de desembre la pacient va acudir a urgències del nostre centre per dolor intens de maluc posterior a una caiguda des de la seva pròpia altura. Se li va realitzar una prova d'imatge on es va confirmar la fractura de maluc.

Seguint les recomanacions preoperatories del pacient anticoagulant, es va decidir suspendre el tractament amb rivaroxaban 15 mg/24h amb la intenció de normalitzar l'INR per tal de poder fer la intervenció quirúrgica de la seva fractura.

Es va iniciar una pauta profilàctica amb enoxaparina 40 mg/24 h subcutània donat el risc trombòtic de la pacient i els seus antecedents patològics. Pauta que es va recomanar ajustar a 20 mg/24 h per filtrat glomerular inferior a 30 ml/min.

A més, es va recomanar la retirada de la hidroclorotiazida per la hipopotasèmia que va evidenciar l'anàlisi realitzada a l'ingrés.

Finalment, la pacient va ser intervinguda 4 dies post-retirada de l'ACOD (INR = 1.03). També es va retirar la profilaxi amb enoxaparina 12 h abans de la intervenció.

L'anticoagulació amb rivaroxaban va ser reintroduïda 3 dies postintervenció.

MANEIG DE LA SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDA

Subjectiu:

Pacient que acut per procés agut i que va ingressar conscient i orientada. En el transcurs del seu ingrés inicia episodis de desorientació i agitació psicomotriu.

Objectiu:

La pacient es troba en un procés agut de fractura de maluc, acompanyat d'alteracions hidro-electrolítiques i retenció aguda d'orina. Totes aquestes condicions són factors de risc per a desencadenar una síndrome confusional aguda^{15,16}.

Anàlisi:

La síndrome confusional aguda pot afectar un rang molt dilatat de pacients hospitalitzats amb fractura de maluc. S'han descrit un rang d'afectació que va del 3 al 65%. Aquesta síndrome s'ha relacionat amb un increment de la morbiditat i una menor probabilitat de recuperació completa, podent generar un dèficit cognitiu persistent¹⁷.

Pel que fa a la prevenció farmacològica, existeix molta controvèrsia i limitada evidència del benefici que suposa donar un tractament preventiu amb fàrmacs antipsicòtics com haloperidol, quetiapina o olanzapina^{18,19}.

El maneig d'aquesta síndrome es pot fer tant amb mesures farmacològiques com no farmacològiques. El tractament farmacològic està recomanat sempre que el pacient presenti agitació, ja que no existeix evidència del benefici de tractar farmacològicament una síndrome confusional hipoactiva¹⁷.

Els fàrmacs recomanats per al maneig d'aquest síndrome són els antipsicòtics, tant els típics com els atípics i es recomana utilitzar-los sempre a la menor dosi i durant el menor temps possible¹⁶.

L'haloperidol és el fàrmac més estudiant, i com a conseqüència, el més usat en la pràctica clínica habitual. Aquest permet tant el tractament oral com subcutani i a dosis baixes té uns efectes adversos equiparables als produïts pels antipsicòtics atípics²⁰.

Pla:

El dia 14 de desembre, al tercer dia d'ingrés, la pacient va presentar agitació, angoixa i desorientació en temps i espai. Aquest procés d'agitació psicomotriu es va orientar com una síndrome confusional aguda, motiu pel qual es va iniciar una pauta d'haloperidol 2,5 mg subcutani cada 8 hores en cas d'agitació.

ABORDATGE TERAPÈUTIC DE L'OSTEOPOROSI

Subjectiu:

Pacient fràgil i d'edat avançada.

Objectiu:

Pacient que ha sofert una fractura de maluc per caiguda des de la seva pròpia altura. Es realitza un estudi del metabolisme fosfocàlcic que recull els següents paràmetres:

- Calci: 9,2 mg/dL
- Hormona paratiroidal 58,3 pg/mL
- Vitamina D: 14,6 ng/mL

Anàlisi:

Les fractures de maluc representen el 20% de les fractures per fragilitat. Aquestes es relacionen amb una mortalitat del 2 al 7% en la fase aguda del procés, del 6 al 12% el mes posterior a la fractura i del 17 al 33% a l'any. A més, tenen gran impacte en la qualitat de vida dels pacients, ja que fins a un 60% d'aquests veuen afectades les seves activitats diàries després de la fractura. També es relacionen amb complicacions postoperatòries com són el deliri

o les infeccions. A més, el factor de risc més important per a sofrir una fractura osteoporòtica és haver patit una fractura anteriorment^{21,22}.

L'abordatge farmacoterapèutic contempla la suplementació amb calci i vitamina D, a més del tractament farmacològic específic. Els bifosfonats són considerats la primera línia de tractament de l'osteoporosi. Altres opcions terapèutiques són el denosumab, la teriparatida, el ranelat d'estronci o el raloxifè^{23,24}.

L'abordatge terapèutic de l'osteoporosi després d'una fractura és²⁵:

- Sense antecedents de tractament osteoporòtic: iniciar un tractament amb bifosfonats.
- Amb antecedents de tractament osteoporòtic de durada inferior a dos anys: s'hauria de mantenir el tractament amb bifosfonats, podent incrementar a un fàrmac de la mateixa família, però de més potència.
- Amb antecedents de tractament osteoporòtic de durada superior a dos anys: es podria considerar canviar de família de fàrmacs, sent els canvis següents una de les opcions per aquest tipus de fractura:
 - Bifosfonats → Teriparatida
 - Denosumab → Teriparatida
 - Ranelat d'estronci /Raloxifè → Bifosfonats

A més, l'abordatge de l'osteoporosi contempla la importància de la prevenció de les caigudes mitjançant programes de rehabilitació i exercici. Finalment, és important l'anàlisi de pla farmacoterapèutic del pacient per tal d'avaluar fàrmacs relacionats amb caigudes²⁵.

Pla:

Es va sol·licitar un estudi del metabolisme fosfocàlcic que va confirmar la sospita d'osteoporosi. A l'alta hospitalària es va iniciar suplementació de calci 1500 mg al dia i vitamina D 800 UI al dia, a més de tractament amb àcid zoledrònic 5 mg endovenós amb freqüència anual. Així mateix, es va suspendre la hidroclorotiazida,

per la hipotassèmia detectada durant l'ingrés i per ser un fàrmac relacionat amb caigudes, igual que el lorazepam que també va ser suspès.

DISCUSSIÓ

L'envelliment i la cronicitat han generat la necessitat de crear equips multidisciplinaris i d'implementar programes d'atenció sanitària centrada en el pacient, amb l'objectiu de millorar la seva qualitat de vida, de reduir el nombre i la durada dels ingressos hospitalaris, així com disminuir els costos sanitaris associats.

Tal com es descriu en el cas, el maneig de la medicació en els pacients crònics durant una condició aguda és complex, especialment en el transcurs d'una

intervenció quirúrgica. A més, diversos estudis refereixen que un elevat nombre de pacients presenten errors de medicació durant la seva estada a l'hospital, sent aquests més freqüents quan es tracta de pacients crònics i complexos^{26,27}.

El paper del farmacèutic en l'adequació farmacològica, en els programes de conciliació i en l'assessorament farmacològic ha demostrat una reducció de la morbimortalitat dels pacients, la durada de les estades hospitalàries i l'impacte econòmic²⁸⁻³⁰.

El cas descrit evidencia, encara més, la necessitat d'integrar el farmacèutic dins d'equips sanitaris multidisciplinaris per presentar un rol clau en el maneig d'aquests pacients durant l'estada hospitalària.

CONCLUSIONS

Les malalties cròniques són causants d'una elevada mortalitat i d'un elevat cost al sistema sanitari.

La tendència a l'alça de la complexitat i la pluripatologia fan apostar per un model sanitari preventiu i centrat en el pacient.

La fractura de maluc implica un gran impacte econòmic en el sistema sanitari i en la qualitat de vida dels pacients, ja que pocs recuperen el grau d'independència previ.

El paper del farmacèutic és clau en el maneig pre i postoperatori del tractament farmacològic dels pacients crònics i complexos.

L'adequació farmacològica és clau per a la bona evolució, la disminució de la morbimortalitat dels pacients i la reducció de l'estada hospitalària. ■

Bibliografia

1. United Nations. World Population Ageing 2019. Economic and Social Affairs, Population Division. 2019. 1-111 p.
2. Steinman MA, Miao Y, Boscardin WJ, Komaiko KDR, Schwartz JB. Prescribing quality in older veterans: A multifocal approach. *J Gen Intern Med.* 2014;29(10):1379-86.
3. Ambrosio L, García-Vivar C. Horizonte 2025 para la atención a la cronicidad. *An del Sist Sanit Navarra.* 2020;43:5-8.
4. Wagner EH. Organizing Care for Patients With Chronic Illness Revisited. *Milbank Q.* 2019;97(3):659-64.
5. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012 Dec;38(12):1930-45.
6. de Miguel Artal M, Roca Chacón O, Martínez-Alonso M, Serrano Godoy M, Mas Atance J, García Gutiérrez R. Fractura de cadera en el paciente anciano: factores pronóstico de mortalidad y recuperación funcional al año. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018 Sep;53(5):247-54.
7. Poly TN, Islam MM, Yang H-C, Li Y-G (Jack). Association between benzodiazepines use and risk of hip fracture in the elderly people: A meta-analysis of observational studies. *Jt Bone Spine.* 2020 May;87(3):241-9.
8. Pech-Ciau BA, Lima-Martínez EA, Espinosa-Cruz GA, Pacheco-Aguilar CR, Huchim-Lara O, Alejos-Gómez RA. Hip fracture in the elderly: epidemiology and costs of care. *Acta Ortop Mex.* 35(4):341-7.
9. Halli-tierney AD, Family A, Residency M. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician.* 2019;100(1):32-8.
10. Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB, et al. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2019 Oct 25;53(10):1005-19.
11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330-93.
12. Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, Llaú JV. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). *Rev Esp Anestesiol Reanim [Internet].* 2011 Jan;58(4):243-50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034935611700470>
13. Abilleira S, Agustí A, Altirriba J, Aparicio P. Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals en fibril·lació auricular. *CatSalut [Internet].* 2018;1-76. Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/programa->
14. Adell A, Aguirre A, Araiz M, Barral I. Guía de manejo perioperatorio de los pacientes en tratamiento anticoagulante o antiagregante en cirugía programada. *Osakidetza.* 2019;1:59.
15. Martins S, Fernandes L. Delirium in Elderly People: A Review. *Front Neurol.* 2012;3.
16. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *Solomon CG, editor. N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1456-66.
17. Inouye SK. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med.* 2006 Mar 16;354(11):1157-65.
18. Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Price LL, Hunter DJ, et al. Administration of Olanzapine to Prevent Postoperative Delirium in Elderly Joint-Replacement Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Psychosomatics.* 2010 Sep 1;51(5):409-18.
19. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013 Sep;1(7):515-23.
20. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borzodina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214.
21. Krappinger D, Kammerlander C, Hak DJ, Blauth M. Low-energy osteoporotic pelvic fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010 Sep 3;130(9):1167-75.
22. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé-Batista A, Gabriel-Escoda P, Zwart M, et al. Incidencia de la fractura de fémur en España (1997-2010). *Med Clin (Barc).* 2015 Dec;145(11):465-70.
23. Berry SD, Shi S, Kiel DP. Considering the Risks and Benefits of Osteoporosis Treatment in Older Adults. *JAMA Intern Med.* 2019 Aug 1;179(8):1103.
24. Cancio JM, Alcalde P, Barceló M, Duaso E, García E, Llopis A, et al. Guía de ortogeriatría. *Grup Ortogeriatría SCGG.* 2016;1-96.
25. Comité Fractura de Cadera. Protocolo de tratamiento multidisciplinar de pacientes con fractura de cadera. *Hosp Univ Donostia [Internet].* 2015;88. Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Protocolo56FracturaCadera.pdf
26. Alfaro-Lara ER, Santos-Ramos B, González-Méndez AI, Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, et al. Errores de conciliación al ingreso hospitalario en pacientes pluripatológicos mediante metodología estandarizada. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48(3):103-8.
27. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the medications at transitions and clinical handoffs (match) study: An analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med.* 2010;25(5):441-7.
28. Lee H, Ryu K, Sohn Y, Kim J, Suh GY, Kim E. Impact on Patient Outcomes of Pharmacist Participation in Multidisciplinary Critical Care Teams. *Crit Care Med.* 2019 Sep;47(9):1243-50.
29. Wang T, Benedict N, Olsen KM, Luan R, Zhu X, Zhou N, et al. Effect of critical care pharmacist's intervention on medication errors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Crit Care.* 2015 Oct;30(5):1101-6.
30. Parajuli DR, Kourbels C, Franzon J, Newman P, Mckinnon RA, Shakib S, et al. Effectiveness of the Pharmacist-Involved Multidisciplinary Management of Heart Failure to Improve Hospitalizations and Mortality Rates in 4630 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Card Fail.* 2019 Sep;25(9):744-56.

Complicacions víriques post-trasplantament hematopoètic en població pediàtrica: a propòsit d'un cas

Aina Font Barceló

Servei de Farmàcia. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Ariadna Comes Escoda

Servei de Farmàcia. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Sheila Torrado González

Servei de Trasplantament de Progenitores Hematopoètics (TPH). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Núria Mas Malagarriga

Servei de Farmàcia. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Paraules clau:

Hematologia pediàtrica

Trasplantament hematopoètic

Infeccions víriques

INTRODUCCIÓ

En els últims anys el trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) s'ha convertit en el tractament d'elecció per a moltes malalties que prèviament no tenien cura. El TPH es pot dividir en tres períodes: previ a l'implant, que va des de la infusió fins a la recuperació de neutròfils (0-30 dies), el període post implant precoç (30-100 dies) i el post implant tardà (>100 dies). En el TPH al·logènic, els progenitors hematopoètics provenen d'un donant i s'associa a un elevat risc d'infeccions durant els tres períodes; a diferència del TPH autòleg, on provenen del mateix malalt i el risc d'infecció és alt en les 2 primeres etapes¹.

En ambdós tipus de TPH, el risc d'infeccions està present fins que el pacient presenta una recuperació total dels nivells de limfòcits B i T en sang. Aquesta recuperació està afectada per les teràpies supressores de limfòcits T com glucocorticoides a dosis altes, quimioteràpia d'alta intensitat, l'ús d'immunosupressors per la profilaxi i/o tractament de la malaltia empelt contra hoste (EICH)¹. La depleció dels limfòcits B i T provoca una gran susceptibilitat del pacient a patir infeccions víriques comunitàries o re-

activacions d'infeccions latents, sobretot d'herpesvirus².

DESCRIPCIÓ DEL CAS

ANTECEDENTS PERSONALS

Pacient de 17 anys, sense antecedents d'interès, que el març del 2021 és diagnosticada d'una immunodeficiència combinada amb mutacions en heterozigosis composta en el gen RAG2, en context d'una infecció pulmonar greu per citomegalovirus (CMV). Les mutacions detectades en aquest gen són les responsables d'una immunodeficiència combinada severa (SCID) que sol expressar-se en els primers mesos de vida en forma d'infeccions greus oportunistes³. En aquest cas, la pacient presenta una variant d'expressió clínica que es considera LEAKY SCID, amb un debut més tardà, però amb la mateixa clínica d'infeccions oportunistes greus i d'autoimmunitat. L'estudi de segregació familiar mostra que ambdós progenitors són portadors d'una variant i l'estudi de la germana mostra que és portadora d'una sola variant, sent tots sans i asimptomàtics.

Donades les característiques de la pacient i el pronòstic a llarg termini es decideix per part de l'equip d'hematologia sotmetre la pacient a un trasplantament al·logènic de medul·la òssia de la seva germana HLA idèntica. El TPH té lloc 6 mesos després del diagnòstic i requereix un protocol de condicionament descrit a les guies europees de la societat d'immunodeficiències (ESID)

Taula 1. Protocol de condicionament descrit a les guies ESID.

Treosulfan	14 g/m ² /dia [dies: -7 al -5] IV
Fludarabina	30 mg/m ² /dia [dies: -7 al -3] IV

per pacients pediàtrics⁴ (Taula 1). A part, la pacient rep la següent medicació de suport (Taula 2).

Tot el protocol d'ingrés va ser revisat per part de l'equip de farmàcia i es van validar i preparar tots els fàrmacs quimioteràpics i immunosupressors. Durant l'ingrés es van optimitzar les dosis d'immunosupressors segons els nivells plasmàtics, es van ajustar els fàrmacs per nefrotoxicitat farmacològica i es van revisar les interaccions, recomanant la disminució de dosis de letermovir, ja que la ciclosporina provoca un augment de concentració plasmàtica d'aquest fàrmac. Aquesta interacció és causada probablement per una inhibició, per part de la ciclosporina, del transportador OA-TP1B1/1B3, responsable de la captació hepàtica del letermovir⁵.

MOTIU D'INGRÉS

Al cap de 4,5 mesos del trasplantament la pacient acut a control a l'Hospital de Dia amb un quadre de tos i mucositat associat a un pic febril de 38°C secundari a infecció per SARS-CoV-2.

A l'exploració està hemodinàmicament estable, sense signes de dificultat respiratòria, però amb auscultació pulmonar crepitant. Amb aquesta simptomatologia es decideix ingrés hospitalari. A la taula 3 s'observa la medicació a l'ingrés.

EVOLUCIÓ

A l'analítica d'ingrés s'objectiva una elevació de les còpies del virus Epstein-Barr (VEB), LDH alta juntament amb febre de 38,6°C, per aquest motiu i davant l'elevat risc de síndrome limfoproliferatiu (SLP) secundari a la virasi es decideix iniciar tractament antiviral. A més, la pacient presenta un dolor important després de les miccions i amb antecedents de poliomavirus BK que es decideix també tractar.

Tractament VEB en pacient post TPH amb alt risc de desenvolupar un SLP.

El virus VEB pertany a la família dels gamma herpes virus. Després de la primoinfecció resta latent en el nucli dels limfòcits B, podent-se reactivar en situacions d'immunosupressió o infecció con-

current, el que pot conduir a la proliferació massiva dels limfòcits B i desencadenar limfomes o SLP⁶, una complicació greu post-TPH. Entre els factors de risc per a la seva aparició destaquen: disparitat de HLA, elevada immunosupressió, depleció limfocitària o EICH greu⁷.

La millor estratègia preventiva consisteix en el monitoratge periòdic de la càrrega viral (CV) usant la tècnica de PCR, i si aquesta s'eleva, cal una vigilància extrema per evitar l'aparició del SLP. El maneig terapèutic en cas d'elevació de la CV (llindar no consensuat en les guies), en absència de signes de SLP, sol ser administració intravenosa de rituximab (375 mg/m²/setmanal 1-4 dosis), a part d'intentar disminuir la immunosupressió⁸ (Fig. 1).

Paràmetres objectius a l'ingrés (+4,5 mesos post-TPH):

- Febre persistent més de 38°C; pic de 38,6°C en el moment de l'ingrés.
- Evolució còpies VEB en plasma (Fig. 2).
- TAC toràcic-abdominal amb lesions hepatoesplèniques d'etiologia no filialda (sense resposta a antibiòtics).
- Analítica sanguínia a l'ingrés: Hb: 10.7g/dL (13,5±1,5g/dl); Leucòcits: 3.400mil/mmc (4.500- 13.000mil/mmc); LDH: 1123UI/l (<553UI/l).

Pla terapèutic:

Quan s'observa l'augment de còpies de VEB es decideix disminuir la dosis de ciclosporina, com a primera opció terapèutica. L'estratègia de disminuir la immunosupressió, és el primer pas per tractar el VEB sempre que sigui possible i tenint en compte la gravetat de l'EICH que presenta el pacient o que podria presentar. En el nostre cas, en tenir poc risc d'EICH, s'acaba aturant la immunosupressió.

Com que la pacient no negativitza la CV un cop aturada la immunosupressió i per una alta sospita clínica de SLP es decideix iniciar tractament fora d'indicació amb rituximab. Aquest fàrmac és un anticòs antiCD-20 que disminueix els limfòcits pre-B i B madurs CD-20+ de la circulació, induint l'apoptosi i així tractant d'evitar l'aparició de SLP, sense efectes

Taula 2. Tractament de suport durant el TPH.

Profilaxis de l'EICH	Alemtuzumab IV 0,12 mg/kg/dia (dies: -8 a -4)
	Ciclosporina IV 2,5 mg/kg/dosi c/12 h (inici dia -2)
	Micofenolat de mofetil IV 15 mg/kg/dosi c/ 8 h (inici dia+1)
Profilaxis infeccioses	Amfotericina B liposomal IV 1 mg/kg/dia (inici -1)
	Aciclovir IV 250mg/m2/dosi c/12h (inici dia -1)
	Letermovir OR 240 mg/dia (dies: 0 al +100)*
	Levofloxacina OR 500 mg/dia (inici dia -1)

*Reducció de la dosi un 50% per interacció amb la ciclosporina.

Taula 3. Tractament de base de la pacient en el moment de l'ingrés.

Profilaxis bacteriana	Amoxicil·lina OR 500mg c/24h
Profilaxis fúngica	Posaconazol OR 300 mg c/24h
Profilaxis Pneumocystis jirovecii	Pentamidina (4 mg/kg/dosi c/28 dies) IV en lloc de cotrimoxazol per neutropènia.
Immunosupressors	Ciclosporina OR (50 mg c/12h)
Factor estimulator de colònies per neutropènia secundària a valganciclovir	G-CSF SC (5 micrograms/kg/dosi 3 c/setmana)
Tractament per la reactivació de CMV	Valganciclovir OR 450mg c/12h

Figura 1. Adaptació de la proposta d'enfocament diagnòstic i terapèutic de la SLP descrita per Al Hamed, R Et al⁸.

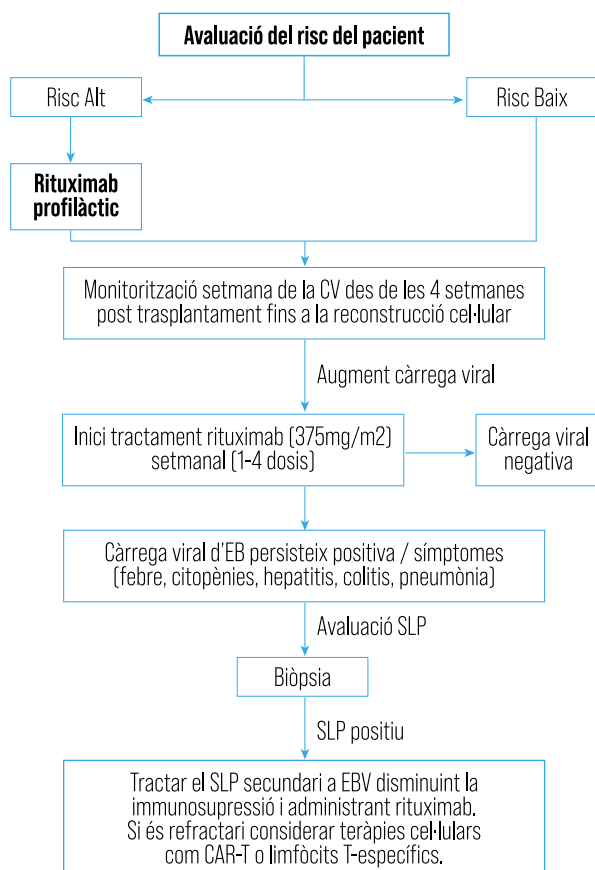


Figura 2. Evolució de les còpies del VEB en sang post TPH.

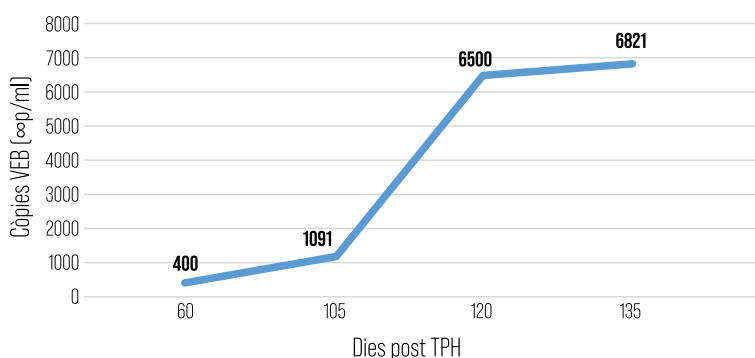
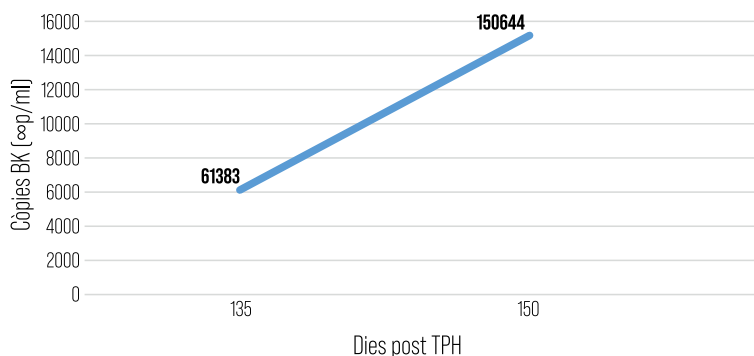


Figura 3. Evolució de les còpies del BK en sang post TPH.



adversos rellevants. La pauta utilitzada, referida a les guies de pràctica clínica, és de 375mg/m²/setmanal 1-4 dosis (fins a negativització de la CV)⁸.

Durant la primera infusió la pacient presenta una reacció infusional amb tremolors, febre, taquipnea i dessaturació que requereix parar el tractament. Les posteriors infusions són ben tolerades, ja que s'afegeix a la premedicació clàssica [paracetamol IV (15mg/kg/dosi) i dexclorfeniramina IV (0,15mg/kg/dosi màxim 5mg)] metilprednisolona 2mg/kg i meperidina 1mg/kg, a part s'inicia la infusió a la meitat de ritme i s'infon com a màxim 2mg/kg/hora en lloc de 4mg/kg/hora⁹.

La pacient negativitza les còpies de VEB després de la quarta dosi de rituximab. Al mes de finalitzar el tractament s'avalua realitzant un TAC toràcic-abdominal, que mostra resolució de les lesions hepatoesplèniques i es decideix no continuar amb el tractament de manteniment.

La següent opció terapèutica davant d'un SLP post-TPH refractària a rituximab, consisteix en l'ús de teràpia cel·lular adaptada, administrant limfòcits T específics enfront del VEB⁷.

Tractament infecció de poliomavirus BK en pacient post-TPH.

Els poliomavirus BK i JC, després de la infecció primària, queden latents i poden reactivar-se a conseqüència de la immunosupressió. La replicació comença a les vies urinàries i la primera troballa que indica la presència del virus són cèl·lules amb inclusions a l'orina causants de la cistitis hemorràgica. La infecció ureteral indica que hi ha existència de virus, però no malaltia. Per confirmar el diagnòstic de nefritis intersticial cal determinar la presència d'inclusions en el parènquima renal. La quantificació del virus BK en orina i/o sang mitjançant la PCR és el mètode estàndard per detectar la viriasi. Actualment, no hi ha un protocol estàndard per a la prevenció ni el tractament d'aquesta infecció².



Paràmetres subjectius a l'ingrés (+4,5 mesos post-TPH):

- Dolor molt persistent després de les miccions i disúria.

Paràmetres objectius a l'ingrés (+4,5 mesos post-TPH):

- Evolució còpies BK en sang (Fig. 3).

Pla terapèutic:

Les primeres mesures que es porten a terme quan la pacient presenta un augment de còpies del BK i molèsties urinàries, sense cap altra causa assignable, es basen principalment en mesures de suport amb hiperhidratació (ocasionalment irrigació vesical), analgèsia i manteniment de plaquetes >50.000/mm³ en sang. Com que no s'observa una millora clínica ni disminució de la càrrega viral es decideix iniciar tractament fora d'indicació amb cidofovir intravenós malgrat la poca evidència reportada. Aquest fàrmac és un anàleg nucleotídic de la citosina actiu contra diversos virus amb ADN. La principal contraindicació per la utilització és una alteració de la funció renal, pot provocar lesions de les cèl·lules tubulars proximals i elevació de la creatinina sèrica, especialment si s'administra concomitant amb altres agents nefrotòxics. A part d'aquest fàrmac també es poden utilitzar

d'altres com brincidofovir o leflunomida, malgrat que hi ha dades limitades i poca experiència¹⁰.

S'inicia tractament amb cidofovir a dosi d'1 mg/kg 3 dies/setmana juntament amb probenecid i hiperhidratació. La hiperhidratació s'administra amb una pauta de: 20 ml/kg de solució salina 0,9% intravenosa una hora abans de la dosi i 20 ml/kg durant 1-3h simultàniament amb la infusió de cidofovir o immediatament després. El probenecid, per via oral, s'administra a 25-40 mg/kg (màxim 2000 mg) tres hores abans de la infusió i 10-20 mg/kg (màxim 1000 mg) dos i vuit hores post-finalització de la infusió. El probenecid disminueix la penetració intratubular i l'acumulació de cidofovir a les cèl·lules renals per inhibició de la seva secreció tubular¹¹. Durant l'administració de probenecid és important aturar el tractament amb amoxicil·lina-clavulànic, ja que a causa de la disminució de la secreció renal per part del probenecid pot haver-hi un augment de la concentració d'amoxicil·lina¹¹.

Després d'administrar tres dosis de cidofovir no hi ha una millora significativa de la clínica, per tant, es decideix aturar el tractament i tractar únicament la simptomatologia. En presentar un

fracàs al tractament i un augment de les còpies de CMV es decideix reiniciar el valganciclovir i tractar el BK amb hiperhidratació via oral (2L/dia), al cap de deu mesos post-TPH la pacient continua presentant disúria.

CONCLUSIONS

Les infeccions víriques en pacients posttrasplantats són una causa important de morbiditat i mortalitat. Per evitar complicacions greus és crucial dur a terme una bona profilaxi des de l'inici del condicionament i iniciar el tractament de manera anticipada. En el cas de la nostra pacient, encara que es va administrar des de l'inici la profilaxi antivírica, ha presentat múltiples reactivacions víriques. Una possible explicació podria ser l'ús d'alemtuzumab com a profilaxi de l'EICH, produint una lenta recuperació hematològica.

Els pacients posttrasplantaments presenten moltes comorbiditats associades al tractament, per tant, caldria més investigació per poder determinar factors de risc, tant farmacològics com personals, i així poder actuar de manera precoç i dirigida evitant complicacions que condicionen la seva qualitat de vida. ■

Bibliografia

1. Rovira M, Ruiz Campos I. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(7):477-86.
2. Mendoza N, Soler-Palacín P. Protocolo médico: Infecciones víricas en el paciente sometido a TPH presentación clínica, diagnóstico y recomendaciones para su tratamiento. [Internet]. Barcelona: Hospital Vall d'Hebrón; 2020 Jun. Disponible: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/INFECCIONES%20V%20C%3%8DRICAS%20EN%20EL%20PACIENTE%20SOMETIDO%20A%20TPH_0.pdf
3. Immune Deficiency Foundation. Inmunodeficiencia Combinada Grave. [Internet]. USA: Enciclopedia Orphanet; 2007. Disponible: https://ipopi.org/wp-content/uploads/2017/07/INMUNODEFICIENCIA-COMBINADA-GRAVE_06.02.08.pdf
4. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönlig M, Morris EC, Moshous D, Neven B, Schulz A, Slatter M, Veys P. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:2052-2062.
5. Fixa técnica PREVYMIS 240 mg comprimidos recubiertos con película – EMA. Consultada: Desembre 2022. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_es.pdf.
6. Catalán P., Alba A. Profilaxis de enfermedad por virus de Epstein Barr en niños y adultos receptores de trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(Suppl 1):29-31.
7. Meijer E., Cornelissen J.J. Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: molecular monitoring and early treatment of high-risk patients. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:576-85.
8. Al Hamed R., Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr Virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55:25-39.
9. Fixa técnica Rituximab concentrado para perfusión. EMA. Consultada: Desembre 2022. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rituximab-epar-product-information_es.pdf.
10. Mohammadi Najafabadi M, Soleimani M, Ahmadvand M, Soufi Zomorrod M, Mousavi SA. Treatment protocols for BK virus associated hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Blood Res*. 2020;10:217-230.
11. Lexicomp Online, Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs Online. [Internet] Waltham, MA: UpToDate. August, 2021 [consultat desembre 2022]. Cidofovir. https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4667962?cesid=3SUhLN99Gr&searchUrl=%2F%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dcidofovir%26t%3Dname%26va%3Dcidofovir#dop

Gestant de 37 setmanes amb proteïnúria i edemes en extremitats inferiors

Xavier Tejedor Ganduxe

Facultatiu Especialista - Laboratori Atenció Continuada. Anàlisis Clíniques i Bioquímica Clínica | Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Gerència Metropolitana Nord | Institut Català de la Salut.

RESUM

Es presenta el cas d'una pacient amb gestació múltiple bicorial biamniòtica de 37 setmanes, que va ingressar a l'àrea d'obstetrícia del seu hospital de referència per a cesària electiva. Tot i que des de la setena setmana de l'embaràs, va seguir controls gestacionals regulars, mantenint valors de pressió arterial (PA) en rang 100-110/60-70 mmHg, va presentar una preeclàmpsia objectivada per una proteïnúria important i marcadors angiogènics sèrics amb un índex (tirosina quinasa soluble / factor de creixement placentari >38) per sobre l'interval de referència. Gràcies a una adequada interpretació de les magnituds de laboratori sol·licitades en el moment de l'ingrés, s'ampliaren noves proves que van permetre establir el diagnòstic final de síndrome HELLP, una complicació poc freqüent de la preeclàmpsia i de la qual s'ha de contemplar el seu diagnòstic diferencial amb altres entitats característiques de les microangiopaties trombotiques.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Pacient de 38 anys, gestant de 37 setmanes en què va destacar una gestació múltiple bicorial biamniòtica. Des de la setena setmana de l'embaràs, va seguir controls gestacionals regulars a les 11, 15 i 19 setmanes, mantenint valors de pressió arterial (PA) en rang 100-110/60-70 mmHg. Durant el segon trimestre va presentar una colès-

tasi gravídica en tractament amb àcid ursodesoxicòlic i a l'ecografia del darrer mes va presentar pes fetal estimat correcte.

Va ingressar l'agost de 2021 a l'àrea d'obstetrícia de l'hospital per a cesària electiva, denegant part vaginal. Es va sol·licitar una analítica a l'ingrés de tipus urgent amb hemograma, hemostàsia bàsica, magnituds bioquímiques de perfil renal, perfil hepàtic i uroanàlisi amb tira reactiva, sediment i cultiu negatius. Els resultats es mostren a la Taula 1, 2 i 3.

INTERPRETACIÓ D'HISTOGRAMES (LEUCÒCITS, ERITRÒCITS I PLAQUETES) I DEL DIAGRAMA DE DISPERSIÓ DEL DIFERENCIAL LEUCOCITARI

L'histograma de plaquetes (Figura 1-A) va mostrar una corba de distribució característica d'escassos esdeveniments i amb una amplitud de distribució elevada que es va correlacionar amb l'escàs nombre de plaquetes de diferents mides observat al frotis sanguini.

El diagrama de dispersió per al diferencial leucocitari (Figura 1-B) que relaciona volum (eix d'ordenades) amb complexitat (eix d'abscisses) va mostrar una distribució habitual sense alteracions de les poblacions leucocitàries tal com es va confirmar al frotis sanguini.

El diagrama de dispersió per a eritroblasts (Figura 1-D) que relaciona 2 angles de dispersió de la llum làser (pèrdua de llum axial, en eix d'abscis-

Paraules clau:

Esquistòcits
Marcadors angiogènics
Microangiopatia trombotica
Preeclàmpsia
Proteïnúria
Síndrome HELLP

ses i dispersió de llum d'angle baix, en eix d'ordenades) va mostrar una distribució característica de les cèl·lules nucleades a la regió on es detecten habitualment els eritroblasts i que es va confirmar en el frotis amb el comptatge de 8 eritroblasts per cada 100 leucòcits.

El diagrama de distribució per a reticulòcits (Figura 1-C) relaciona el volum (eix ordenades) amb la llum dispersada de forma lineal (eix abscisses), per la qual cosa els reticulòcits, lleugerament més grans i amb més dispersió lineal de la llum (a causa del seu contingut en àcid ribonucleic residual), es desplacen a la dreta del diagrama de dispersió.

INTERPRETACIÓ FROTIS SANGUINI

En la revisió del frotis (Figura 2) es van objectivar les característiques següents:

- **Sèrie vermella:** Anisocitosi i poiquilocitosi amb alguns esquistòcits (3-4 esquistòcits/camp; 1000x), policromàsia i 8 eritroblasts per cada 100 leucòcits.
- **Sèrie blanca:** Neutròfils amb granulació citoplasmàtica reforçada.
- **Sèrie plaquetar:** Evidència de trombocitopènia amb anisotròmbia i alguna plaqueta gran.

A causa de les troballes objectivades a l'hemograma i al frotis de sang perifèrica el laboratori va ampliar les magnituds corresponents al perfil sospita d'hemòlisi: reticulòcits i prova de Coombs directe en el tub de sang total EDTAK3, mentre que en el tub de plasma d'Heparina-Liti es van ampliar bilirubina total, bilirubina directa, haptoglobina, lactat deshidrogenasa (LDH) i els marcadors angiogènics tirosina quinasa soluble (sFlt-1) i factor de creixement placentari (PLGF).

Els reticulòcits de $203 \times 10^9/L$ (interval de referència: $40 - 85 \times 10^9/L$), la LDH de $620 U/L$ (interval de referència: $135 - 248 U/L$), l'haptoglobina indetectable (interval de referència: $20 -$

Taula 1. Resultats de la bioquímica en plasma i orina

Magnitud	Resultat	Unitats	Valors de referència
BIOQUÍMICA PLASMA			
Urea	42	mg/dL	17-43
Creatinina	1,11	mg/dL	0,55-1,02
Filtrat glomerular	>90	mL/min	>90
Urat	8,6	mg/dL	2,6-6
Alanina aminotransferasa (ALT)	75	U/L	5-35
Aspartat aminotransferasa (AST)	83	U/L	5-35
Bilirubina total	0,70	U/L	8,8-10,6
Gamma glutamil transferasa (GGT)	60	U/L	0-38
Fosfatasa alcalina (FA)	420	U/L	30-120
BIOQUÍMICA URINA			
Urea orina	823	mg/dL	8,5-25
Creatinina orina	74,9	mg/dL	39,0-259,0
Proteïnes orina	969	mg/L	0-200
Proteinúria/ creatinina orina	1294,5	mg/g	0,0-200,0
Albúmina orina	332,8	mg/L	0,0-30,0
Albuminúria/ creatinina orina	444,2	mg/g	0-30

Taula 2. Resultats de l'hemostàsia bàsica

Magnitud	Resultat	Unitats	Valors de referència
PERFIL HEMOSTÀSIA BÀSICA			
TP rati	1,12	---	0,7-1,29
TP (%)	84	%	75-130
TTPa rati	1,05	---	0,7-1,29
Fibrinogen	220	mg/dL	150-450

TP: temps de protrombina TTPa: temps de tromboplastina parcial activada.

Taula 3. Resultats de l'hemograma

Magnitud	Resultat	Unitats	Valors de referència
PERFIL HEMOGRAMA			
Leucòcits	5,60	$10^9/L$	4,00-11,00
Eritròcits	3,64	$10^{12}/L$	4,50-5,90
Hemoglobina	11,8	g/dL	13,5-17,5
Hematòcrit	34,9	L/L	41,0-52,0
VCM	101,4	fL	80-95
HCM	35,3	pg	27-32
CHCM	349	g/L	30-35
ADE	16,7	%	10-15
Plaquetes	55	$10^9/L$	150-400
Neutròfils	63	%	---
Limfòcits	30	%	---
Monòcits	6	%	---
Eosinòfils	1	%	---
Basòfils	0	%	---
Eritroblasts	8	%	---

VCM: volum corpuscular mitjà / HCM hemoglobina corpuscular mitjana

CHCM concentració hemoglobina corpuscular mitjana / ADE amplitud de distribució eritrocitària

270 mg/dL) i un quocient sFlt-1/PLGF de 181,62 (valor de referència <38) conjuntament amb un Coombs directe negatiu, van ser els resultats més destacats de les magnituds de laboratori ampliades.

Després de la troballa d'un recompte de plaquetes de $55,0 \times 10^9/L$, es van administrar 2 pools de plaquetes de forma prèvia a la intervenció quirúrgica.

El mateix dia de l'ingrés es va fer cesària electiva, sota anestèsia intradural, amb el naixement d'un nadó de sexe femení (pes 2810 g Apgar 1':9 i Apgar 5':10) i d'un altre nadó també de sexe femení (pes 2390 g Apgar 1' :10 Apgar 5': 10).

Després del part, la pacient va mostrar un sagnat evident, encara que sense clínica prodròmica d'eclàmpsia postpart, objectivant-se hipotensió (tensió arterial (TA): 100/50 mmHg), amb sequedat de mucosa i edemes en extremitats inferiors (EEII), destacant una severa oligúria, per la qual cosa es va iniciar tractament amb furosemida, per forçar la diuresi.

L'endemà es va suspendre la furosemida i es va començar sueroteràpia, amb recuperació progressiva de la diuresi, millorant els valors de TA (120/68 mmHg) i també de la funció renal (descens de la creatinina a valors d'1mg/dl).

La impressió del deteriorament de la funció renal va semblar ser de tipus multifactorial (hipotensió, sagnat, deshidratació, furosemida).

L'anàlisi cursada en aquell moment va confirmar les troballes detectades abans de la cesària, per la qual cosa el diagnòstic diferencial de la síndrome hemolítica es va plantejar entre quatre opcions diagnòstiques.

EVOLUCIÓ A L'ALTA

Atesa l'evolució clínica, deu dies després del part es va decidir alta domiciliària, moment en què es va presentar clínicament estable sense clínica d'eclàmpsia i amb xifres tensionals normals sense necessitat de tractament medicamentós amb hipotensors. Va presentar normalització de funció renal i sense evidències ja de patró d'hemòlisi.

Es va establir control de TA domiciliari 3 cops per setmana, durant dues setmanes, pantant labetalol de 100 mg cada 12 hores en cas de TA superior a 140/90 mmHg en dos controls consecutius separats en 10 minuts.

En control ambulatori dues setmanes després de l'alta, la pacient es va mostrar normotensa (TA 108/74 mmHg), proteïnúria de 24 h negativa i valors d'hemoglobina i hematòcrit en rang de referència.

DISCUSSIÓ DEL CAS

La pacient va presentar una trombocitopènia severa i les troballes observades a l'hora de revisar el frotis de sang perifèrica (esquistòcits, policromàsia) van fer sospitar la presència d'hemòlisi que es va confirmar amb les proves complementàries. Aquestes troballes van orientar a una microangiopatia trombòtica (MAT).

La gestació és un estat d'alt risc per desenvolupar diferents tipus de MAT. Les MAT són un grup d'entitats potencialment greus definides per un patró de lesió de les cèl·lules endotelials que

Figura 1: Imatges histogrames *complete blood count* (CBC) (1A), diagrama de dispersió del diferencial leucocitari (1B), diagrama de dispersió de reticulòcits (1C) i diagrama de dispersió d'eritroblasts (1D).

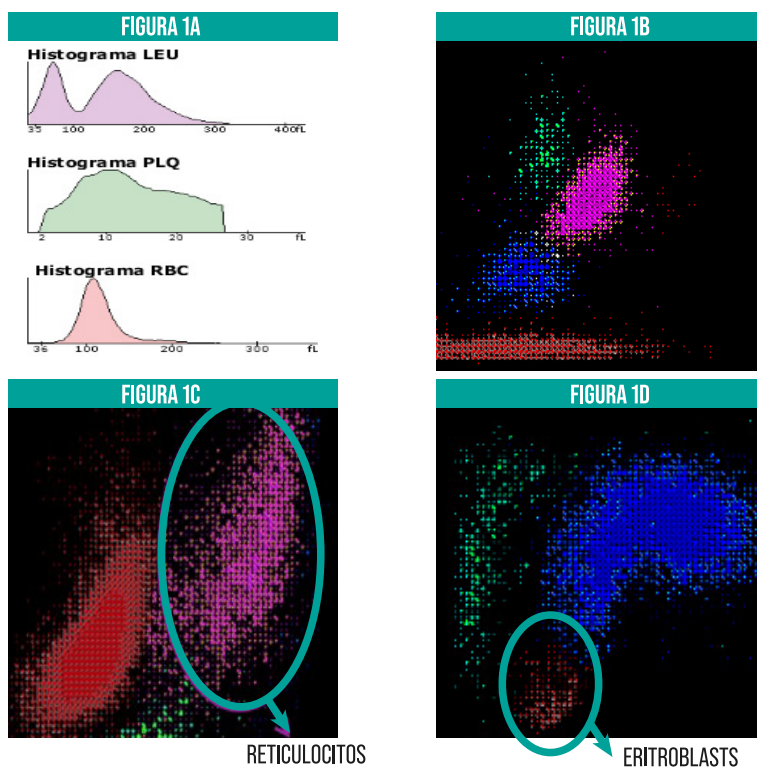
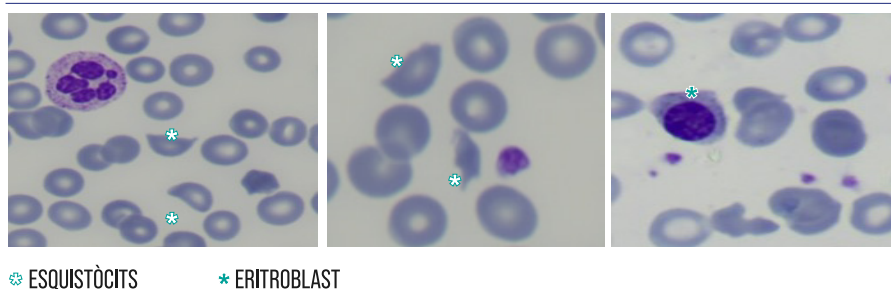


Figura 2: Imatges frotis sanguini (1000x)



⊛ ESQUISTÒCITS ⊛ ERITROBLAST

es caracteritzen per presentar la tríada clínicopatològica de: trombocitopènia perifèrica (recompte de plaquetes $<100 \times 10^9/L$), anèmia hemolítica mecànica (hemoglobina <100 g/L, LDH superior al límit de referència, haptoglobina indetectable, esquistòcits al frotis de sang perifèrica) i afectació d'òrgans amb una intensitat variable^{1,2}.

S'han de contemplar tres síndromes principals a les MAT de l'embaràs: la púrpura trombocitopènica trombòtica (PTT), síndrome HELLP (HELLP) i síndrome hemolític-urèmic atípic (SHUa). Una altra entitat a tenir en compte és la del fetge gras agut a l'embaràs (FGAE) que també pot presentar algunes característiques de MAT^{2,3}.

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

Púrpura trombocitopènica trombòtica

La PTT és una malaltia hematològica poc freqüent i potencialment mortal que generalment es presenta amb trombocitopènia, microangiopatia oclusiva i compromís neurològic.

És causada per una deficiència de la metal·loproteïna ADAMTS13 i pot ser d'origen congènit o adquirida. En la forma congènita, les mutacions genètiques resulten en una disminució en la producció d'ADAMTS13. Mentre que, en el cas de la forma adquirida, l'activitat d'ADAMTS13 es redueix per la presència d'un inhibidor o un autoanticòs.

La PTT durant l'embaràs generalment resulta d'un deteriorament en l'activitat d'ADAMTS13 ($<20\%$). L'embaràs és un desencadenant reconegut que pot posar de manifest deficiències genètiques subjacents de l'ADAMTS13. La probabilitat de desenvolupar una PTT durant l'embaràs és molt més gran (24%) en comparació amb la població adulta en general (5%).

Síndrome HELLP

La síndrome HELLP és un acrònim caracteritzat per hemòlisi (H), enzims hepàtics elevats (elevated li-

ver enzymes -EL-) i trombocitopènia (low platelet count -LP-). Es desenvolupa en $0,1$ a $0,9\%$ dels embarassos i en 10 a 20% de pacients amb preeclàmpsia severa. S'acostuma a presentar entre les setmanes 27 i 37 de gestació i entre un 15% a 30% després del part. Es caracteritza per dany endotelial microvascular, seguit per activació, agregació i consum de plaquetes, cosa que resulta en una isquèmia distal i necrosi hepatocel·lular. La formació de microtrombs condueix a una hemòlisi microangiopàtica. El 85% de les pacients presenten hipertensió i proteïnúria, però en alguns casos poden no ser-hi presents. Entre els símptomes més freqüents s'inclouen dolor abdominal, nàusees, vòmits i males tar generalitzat¹.

Síndrome urèmica hemolítica atípica

La SUHa és menys comú que altres formes de MAT i resulta principalment d'una anomalia subjacent al sistema del complement que podria ser heretada o adquirida. Sigui per defectes genètics o autoanticossos contra factors inhibitoris, la SUHa representa al voltant del $16-20\%$ de les dones amb MAT. És un trastorn rar i la seva incidència estimada entre la població general és de $0,5$ a $10.000.000$ de persones. En cas de presentar-se en l'embaràs, acostuma a ser al final del tercer trimestre o en el període postpart. El sistema del complement desregulat fa malbé principalment la microvasculatura del ronyó. L'alteració genètica més comuna està relacionada amb deficiències a les proteïnes reguladores del factor H del complement.

Fetge gras agut a l'embaràs

El fetge gras agut a l'embaràs (FGAE) és una emergència obstètrica caracteritzada per disfunció i/o insuficiència hepàtica materna que pot conduir a complicacions maternes i fetals,

inclosa la mort. La seva incidència és rara i és una malaltia infiltrativa, amb esteatosi microvesicular i associada a defectes enzimàtics hereditaris a la beta oxidació mitocondrial dels àcids grassos. Les pacients amb FGAE poden presentar icterícia, colúria, ascites i encefalopatia hepàtica. La polidipsia, amb poliúria o sense, resulta una manifestació precoç i freqüent.

A les magnituds de laboratori es pot observar hiperbilirrubinèmia per augment de la fracció directa, transaminasèmia lleu a moderada, leucocitosi, hiperamonèmia, hipoglicèmia i hipoprotrombinèmia. En formes greus i/o avançades, és possible trobar coagulació intravascular disseminada (CID), acidosi metabòlica i insuficiència renal aguda (IRA)⁴⁻⁵.

Per tal de realitzar un diagnòstic adequat cal tenir en compte el moment de la MAT, si és durant l'embaràs o el postpart, els símptomes coexistents, les magnituds de laboratori i l'avaluació basada en la probabilitat de les possibles causes de la MAT associada a l'embaràs. Tot i que la síndrome d'HELLP és la causa de MAT més freqüent a l'embaràs és important descartar amb urgència el diagnòstic de PTT i de SHUa, ja que malgrat que associats a l'embaràs són poc freqüents, tots dos requereixen un tractament específic urgent. A la taula 4 es mostren les característiques de cadascuna de les entitats MAT per establir el diagnòstic diferencial⁴⁻⁷.

DIAGNÒSTIC FINAL

El diagnòstic diferencial es va fer entre diferents microangiopaties trombòtiques que poden tenir lloc durant l'embaràs.

L'estudi d'ADAMTS13 va ser normal i es va descartar el diagnòstic de PTT. La pacient no va presentar clínica suggestiva de FGAE i a excepció de l'augment de les transaminases la resta de proves de laboratori (biliru-

bina, glucèmia, funció renal) no van orientar el FGAE.

El SUHa a l'embarassada és molt rar i el diagnòstic es fa per exclusió. Acostuma a cursar amb deteriorament de la funció renal i presència d'anèmia més severa amb concentracions de LDH més patològiques com succeeix a la PTT.

Tot i que la pacient no havia presentat prèviament valors de pressió arterial elevada durant l'embaràs, l'estudi de proteïnes en orina i la ràtio de marcadors angiogènics placentaris (sFlt-1/PLGF) van posar de

manifest que la pacient presentava preeclàmpsia, cosa que va ajudar a establir el diagnòstic final de síndrome HELLP; una complicació sistèmica de l'embaràs, amb una incidència del 10 al 20% en pacients amb preeclàmpsia severa. La **preeclàmpsia** és una malaltia que poden tenir algunes dones durant la segona meitat de la gestació. Afecta el 2-8% de tots els embarassos i les dones que la tenen acostumen a presentar una pressió sanguínia elevada, quantitats altes de proteïna en orina i alteració dels factors an-

giogènics. També pot donar-se en el període de postpart.

CONCLUSIONS:

- Com en el cas presentat, algunes pacients amb preeclàmpsia poden mostrar valors normals de tensió arterial de manera que la determinació de proteïnes en orina i marcadors angiogènics (sFlt-1/PLGF) han de ser contemplats també en el seu estudi diagnòstic.
- El diagnòstic diferencial de la síndrome HELLP ha de contemplar altres MAT associades a l'embaràs com la púrpura trombocitopènica trombòtica, la síndrome hemolítica-urèmica atípica i el fetge gras agut a l'embaràs.
- L'observació de la morfologia dels eritròcits en el frotis sanguini és fonamental en l'avaluació de qualsevol síndrome anèmica. En aquest sentit, les anèmies hemolítiques microangiopàtiques es caracteritzen per la presència d'esquistòcits.
- La síndrome HELLP és una complicació sistèmica de l'embaràs d'etiologia desconeguda i el percentatge d'aparició és d'un 10 a 20% en pacients amb preeclàmpsia severa. Es caracteritza per anèmia hemolítica microangiopàtica, elevació d'enzims hepàtics i trombocitopènia per consum; la seva patogènia es relaciona amb disfunció endotelial. ■

Taula 4: Diagnòstic diferencial de les principals microangiopaties trombòtiques a l'embaràs.

	HELLP	PTT	SUHa	FGAE
Hipertensió	85%	20-70%	80-90%	50%
Proteinúria	85%	associada a hematúria	80-90%	30-50%
Anèmia hemolítica	50-100% severa	100% severa	100% severa	poc freqüent
Lactat deshidrogenasa (U/L)	>600	>1000	>1000	variable
Plaquetopènia ($\times 10^9/L$)	>20	<20	>20	>50
Transaminases	++	+/-	+/-	++
Insuficiència renal	20%	30%	100%	90-100%
Hipoglucèmia	No	No	No	present severa
Coagulació Intravascular Disseminada (CID)	poc habitual	poc habitual	poc habitual	freqüent
ADAMTS 13 <10%	absent	present	absent	absent
SFL1/PLGF	>38	<38	<38	<38

SFL1/PLGF: ratio marcadors angiogènics tirosina quinasa soluble (sFlt-1) i factor de creixement placentari (PLGF)

Bibliografia

1. Arigita Lastra M, Martínez Fernández GS. Síndrome HELLP: controversias y pronóstico [HELLP syndrome: controversies and prognosis]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020; 37(4):147-151. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.07.002>.
2. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood.* 2020 Nov 5; 136(19):2103-2117. doi: 10.1182/blood.2020005221.
3. Guía diagnòstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. CONFERENCIA DE CONSENSO. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.013.
4. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr; 12:29-34. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.007. Epub 2018 Feb 16.
5. Kam PC, Thompson SA, Liew AC. Thrombocytopenia in the parturient. *Anaesthesia.* 2004 Mar; 59(3):255-64. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03576.x.
6. Pourrat O, Coudroy R, Pierre F. Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 189:68-72. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.017.
7. Zununi Vahed S, Rahbar Saadat Y, Ardalan M. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Microvasc Res.* 2021 Nov; 138: 104226. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104226. Epub 2021 Jul 9.

Del medicament artesanal al medicament industrial.

La farmàcia a CATALUNYA: 1845-1939

INTRODUCCIÓ

ELS INICIS DE LA SALUT PÚBLICA LIBERAL

A mitjan segle XIX va quedar establerta la salut pública liberal. El model sanitari liberal es va definir al Reial Decret Orgànic de Sanitat (1847) i ratificat per la Llei del Servei General de Sanitat (1855), que es va convertir en el primer reglament o codi sanitari espanyol. El model de la beneficència liberal es va definir a la Llei de Beneficència (1849) i al seu reglament d'aplicació (1852)¹. L'assistència sanitària (mèdica i farmacèutica) als veïns pobres es va establir mitjançant el Reial decret de 5 d'abril de 1854².

ELS INICIS DE LA FARMÀCIA

A finals del segle XVIII i començaments del segle XIX es produeix la transició de l'apotecari (de mentalitat gremial-artesanal) al farmacèutic (de mentalitat científica) i la progressiva transformació de les apotecaries (d'activitat bàsicament mercantil) en farmàcies (incorporació de la química industrial)³. El canvi es va engegar mitjançant la Reial Cèl·lula de 1780, ratificada el 1783, les quals creaven les Juntes Governatives Superiors de Medicina, Cirurgia i Farmàcia, la qual cosa va provocar l'extinció del Tribunal del Protomedicat en 1799. La Junta Governativa de Farmàcia havia de desenvolupar les funcions legals, docents i professionals que, fins llavors, desenvolupaven els col·legis d'apotecaris, de manera que aquests col·legis es quedaven sen-

se raó de ser, fins que es varen extingir mitjançant la Reial Cèdula de 5 de maig de 1804⁴.

Per la Reial Resolució de 8 de març de 1800, es constitueixen la "Concòrdia i les Reials Ordenances per al règim i govern de la Facultat de Farmàcia" i apareixen els farmacèutics (que eren llicenciats, doctors o catedràtics amb el dret de l'exercici de la seva professió a tot el territori nacional) en substitució dels professors apotecaris. Per la Reial Cèl·lula de 1804 es varen aprovar les noves Ordenances de Farmàcia, de Creació dels Col·legis de Farmàcia, amb caràcter docent (antecessors de les Facultats de Farmàcia) i dirigits per la Junta Superior Governativa de Farmàcia. Els primers col·legis que es varen crear varen ser San Fernando (Madrid, 1806) i San Victoriano (Barcelona, 1808). No obstant això, la Guerra del Francès (1808-1814) va fer interrompre les classes, i a partir de 1815 es varen reiniciar als col·legis de San Fernando (Madrid), San Victoriano (Barcelona), San Carlos (Santiago de Compostel·la) i San Antonio (Sevilla). També, a partir de 1815, tots els farmacèutics havien d'obtenir el títol als Col·legis de Farmàcia i els anteriors a aquesta data (i, per tant, apotecaris) varen ser examinats per una Comissió per obtenir el títol de llicenciat en farmàcia, període de gràcia que es va estendre fins al 23 d'abril de 1836¹. Per decret de 10 d'octubre de 1843 es varen suprimir els col·legis farmacèutics de Madrid i Barcelona i es varen crear

Fernando Parrilla Valero

Farmacèutic. Doctor en Salut Pública.
Departament de Salut.

Paraules clau:

Farmàcia
Catalunya
Espanya
Segle XIX
Segle XX.

les Facultats de Madrid i Barcelona (1845) i posteriorment les universitats de Granada (1850) i Santiago (1857). El primer disseny curricular dels estudis universitaris de farmàcia comprenia les matèries següents: química general (curs preparatori), química orgànica i inorgànica, història natural, mineralogia, zoologia, botànica, matèria farmacèutica, farmàcia operativa i història de la sanitat (a la llicenciatura) i anàlisi química (al doctorat)⁵.

A partir del 1845 comença el model de farmàcia liberal, amb la formació universitària, la llibertat d'instal·lació de les oficines de farmàcia (OF) i el monopoli legal en l'elaboració i dispensació de medicaments (que no real, perquè l'intrusisme professional estava molt estès i l'administració actuava en comptades ocasions)⁵. A mitjans segle XIX, sobretot a Catalunya, s'incorporarà la química industrial a la pràctica farmacèutica, amb la substitució progressiva de les fórmules magistrals i els preparats oficinals en favor dels remeis secrets i els medicaments específics, fins que la venda d'específics

a les OF estarà plenament consolidada als anys 30 del segle XX⁶.

MÈTODES

Revisió bibliogràfica narrativa dels estudis publicats. Pel període de la II República s'ha revisat el Butlletí Oficial de la Generalitat de Catalunya.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

El període de les polítiques de salut pública liberals es pot dividir en tres etapes ben definides: la segona meitat del segle XIX (1845-1902), el regnat d'Alfons XIII (1902-1931) i la II República (1931-1939). La Guerra Civil Espanyola (1936-1939) va acabar amb el procés de consolidació i modernització de la salut pública espanyola i catalana^{7,8}.

A continuació s'exposen els aspectes més rellevants de l'exercici de la farmàcia.

EL MARC NORMATIU SANITARI I FARMACÈUTIC

Tres lleis sanitàries varen ser clau en el desenvolupament de la legislació farmacèutica, que a més a més, es corresponen amb les tres etapes abans

esmentades: la Llei del Servei General de Sanitat (LSGS, 1855), la Instrucció General de Sanitat (IGS, 1904) i la Llei de Coordinació Sanitària (LCS, 1934).

La LSGS (1855) va establir l'estructura sanitària espanyola. En relació amb el sector farmacèutic va regular els subdelegats de sanitat i els facultatius titulars (capítol XIII), l'expedició de medicaments (capítol XIV) i els inspectors de gèneres medicinals (capítol XV)⁹. El marc normatiu, a mitjan segle XIX, es va completar amb les Ordenances de Farmàcia de 1860 que tenien com a objectius principals acabar amb l'intrusisme professional de droguers i herbolaris i establir les bases de la posterior publicació de la farmacopea (Reial Ordre de 26 de març de 1864) i del petitori i la tarifa oficial (Reial Ordre de 4 de maig de 1864)². Les Ordenances de Farmàcia de 1860 regulaven la classificació dels gèneres medicinals i la seva venda (capítol I); l'exercici de la farmàcia (capítol II); del petitori, farmacopea i tarifa oficial (capítol III); de la inspecció de les farmàcies (capítol IV); del comerç de drogueria (capítol V); de la inspecció dels gèneres medicinals a les duanes (capítol VI); de la venda de plantes medicinals (capítol VII); de les penes als infractors d'aquestes ordenances (capítol VIII)¹⁰.

La LSGS (1855) va ser modificada per la IGS (1904). En relació amb el sector farmacèutic, la IGS (1904) va establir l'organització de les professions sanitàries lliures, els subdelegats i els col·legis professionals (capítol VII) i els facultatius titulars (capítol VIII), amb la possibilitat d'establir laboratoris d'anàlisi (article 191) i serveis de desinfecció (article 113), annexos a les seves farmàcies, en tots aquells municipis que no estiguessin constituïts¹¹.

La LCS (1934) reconeixia que la sanitat era una funció pública de col·laboració reglada d'activitats municipals, provincials i estatals, sota la direcció tècnica i administrativa de l'Estat (base 3a) i que el Ministeri de Treball, Sanitat i Previsió, realitzaria les campanyes sanitàries necessàries per a reduir la mortalitat i la morbiditat al camp

Taula 1. Lleis sanitàries més destacades de la Generalitat de Catalunya durant la II República (elaboració pròpia)

Llei	Contingut
La llei de bases per a l'organització dels serveis de sanitat i assistencial social a Catalunya, de 5 d'abril de 1934.	S'establí l'alta direcció per part del Departament de Sanitat i Assistència Social (base 1a), les funcions sanitàries mínimes dels municipis (base 2a), l'organització sanitària en centres sanitaris comarcals i centres sanitaris intercomarcals (base 2a) i hospitals comarcals (base 3a) i les funcions mínimes d'assistència social (base 3a)
La llei de coordinació i control sanitari públic, de 26 de juny de 1934.	Coordinació i control per part del Departament de Sanitat i Assistència Social, dels serveis i les funcions sanitàries municipals, que han d'exercir els organismes assessors i informadors (Junta Superior de Sanitat, Juntas Comarcals de Sanitat, Juntas Municipals de Sanitat i l'Oficina tècnica-sanitària.
La llei de divisió sanitària de Catalunya, de 10 de juliol de 1934.	Llei que complementava la Llei de Bases, amb la creació de les comarques sanitàries, amb 18 centres sanitaris comarcals.
La llei de la Carta Sanitària de Barcelona, de 28 de juliol de 1934.	Amb la finalitat de coordinar els serveis sanitaris es crea una Junta Mixta de Sanitat formada per representants de la Generalitat i l'Ajuntament de Barcelona (capítol I), establint les seves funcions (capítol II), del laboratori municipal (capítol III) i de l'hospital d'infecciosos (capítol IV).

Font: Butlletí Oficial de la Generalitat de Catalunya (BOGC)

Taula 2. Normativa sanitària de la Generalitat de Catalunya durant la II República que afecta la professió farmacèutica (elaboració pròpia)

Àmbit sectorial	Normativa farmacèutica
Inspeccions sanitàries	Decret, de 31 de maig de 1933, sobre les funcions de la inspecció sanitària.
	Decret, de 30 de juny de 1933, d'organització dels Serveis d'Inspecció Sanitària.
	Reglament, de 18 de desembre de 1933, de les inspeccions sanitàries i aranzel corresponent als serveis d'inspecció.
	Decret, de 15 de març de 1934; Decret de 15 de gener de 1935; i Ordre de 12 de març de 1936, de suspensió de les inspeccions sanitàries aprovades als Reglaments, limitant-se a efectuar aquelles inspeccions que siguin ordenades per la superioritat
	Decret, de 28 d'agost de 1936, declarats cessats tots els inspectors sanitaris de les tres branques, mèdica, farmacèutica i veterinària i disposant que els inspectors declarats cessants poden demanar llur reingrés dintre el termini de vuit dies.
Farmacèutics titulars	Reglament, de 29 de juliol de 1934, del personal tècnic adscrit als serveis de sanitat i assistència social.
	Ordre-Circular, de 22 de juny de 1935, recordant als ajuntaments l'obligació que tenen de pagar llurs havers als titulars sanitaris.
	Reglament, de 5 d'octubre de 1935, de Farmacèutics Titulars d'Assistència Pública i Sanitària de Catalunya
	Ordre, de 7 de març de 1936, de suspensió de la provisió en propietat de totes les places de facultatius titulars.
	Decret, de 2 d'abril de 1936, derogant els Reglaments de Metges titulars i Farmacèutics Titulars
Auxiliars de farmàcia	Bases de treball, de 14 d'agost del 1934, per al personal de les oficines de farmàcia
	Decret, de 2 d'agost de 1934, reconeixent la necessitat de la creació de la carrera i títol de practicant de farmàcia
	Decret, de 12 de setembre de 1935, de creació del títol d'Auxiliar de Farmàcia
	Decret, de 14 de setembre de 1935, de col·legiació obligatòria dels auxiliars de farmàcia al Col·legi Oficial d'Auxiliars de Farmàcia i Laboratori
	Ordre, de 7 de maig de 1936, aprovant les bases de treball per als auxiliars de farmàcia
Decret, de 16 de febrer de 1938, donant caràcter oficial al Col·legi Oficial d'Auxiliars de Farmàcia i Laboratori de Catalunya.	
Oficina de farmàcia	Ordre, de 4 de juliol de 1935, sobre la manera que seran satisfets els drets d'inspecció arran de les visites que, en virtut de denúncies, calgui efectuar a farmàcies i drogueries.
	Bases reguladores, de 29 d'agost de 1935, del descans dominical a les farmàcies de la circumscripció de Barcelona.
	Ordre, de 18 d'agost de 1937, que disposa que en el termini de vuit dies totes les farmàcies han de comunicar a la Direcció General de Sanitat (Servei de Farmàcia) els noms dels farmacèutics titulars.
	Ordre, de 21 d'agost de 1937, per la qual són eximits dels drets de substitució els farmacèutics titulars que hagin abandonat llurs farmàcies per estar compresos en la incorporació militar.
Decret, de 2 de març de 1938, que estableix el control sanitari dels subministraments a les farmàcies i laboratoris farmacèutics.	
Col·legi de Farmacèutics	Decret, de 29 de novembre de 1933, aprovació del Reglament del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya.
	Decret, 7 de maig de 1934, aprovació del Reglament interior del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya.
	Ordre, de 17 de setembre de 1934, exceptuant les farmàcies cooperatives de les limitacions que estableix l'article 45 del Reglament interior del Col·legi de Farmacèutics
	Ordre, de 24 d'octubre de 1934, derogant l'Ordre de 17 de setembre de 1934, és a dir, de compliment íntegre del Reglament interior del Col·legi de Farmacèutics per part de les farmàcies cooperatives
	Ordre de 14 de març de 1935, restablint l'ordre de 17 de setembre de 1934.
Indústria farmacèutica	Ordre, de 3 d'agost de 1938, que estableix l'escalat de salaris de treballadors de la indústria farmacèutica.
	Ordre, de 12 de novembre de 1938, que fa extensiu als treballadors de la indústria farmacèutica dels organismes de la Generalitat l'escalat de salaris establert per ordre del 3 d'agost de 1938.
Especialitats farmacèutiques	Decret, de 4 d'agost de 1933, deixant sense efecte el Decret del 1924 i les Ordres del 29 de gener i 28 de novembre del 1925 i del 28 d'abril de 1928 que fan referència al preu únic de venda de les especialitats farmacèutiques.
	Ordre, de 14 de desembre de 1934, derogant el decret de 4 d'agost de 1933, establint el preu únic i fix per a les especialitats farmacèutiques.
	Ordre, de 16 de maig de 1935, relativa a la prohibició de la venda d'especialitats farmacèutiques a preus diferents dels fixats en els envasos.
Organització farmacèutica	Ordre, de 28 d'agost de 1936, dissolent la Junta Superior i les Junes comarcals i municipals de sanitat i de creació del Consell General de Sanitat.
	Decret, de 3 de novembre de 1936, de creació de la Secció de Serveis Farmacèutics, adscrita a la Direcció General de Sanitat i Assistència Social, així com de la secretaria general i del Consell Tècnic dels Serveis de Farmàcia.
	Ordre, de 6 de novembre de 1936, que designava les persones que havien d'integrar interinament el Consell Tècnic dels Serveis de Farmàcia i el Secretari General d'aquesta branca sanitària
	Ordre, de 25 de març de 1937, de derogació de l'ordre del 6 de novembre de 1936, i que dona una nova estructura al Consell Tècnic dels Serveis de Farmàcia.
	Decret, de 28 de desembre de 1937, que aprova i publica el Reglament de la Direcció General de Sanitat (DGS).
	La Secció de Farmàcia tenia les atribucions següents: 1. L'estudi i dictamen de tots els assumptes referents a la farmàcia o als organismes professionals farmacèutics; 2. La col·laboració amb la Biblioteca-arxiu d'informació i divulgació sanitàries; 3. La inspecció i proposta de les normes de subministrament dels productes farmacèutics, material de cures i de clínica als establiments de Sanitat i Assistència Social; 4. L'organització del subministrament directe dels productes farmacèutics que estimi convenient reservar-se la DGS

i poblacions del medi rural, aprofitant el personal i els recursos que figuressin als pressupostos municipals, provincials i de l'Estat, en una perfecta coordinació dels seus serveis (base 4a). També fa referència als farmacèutics i metges titulars (base 18a), establint els corresponents Reglaments per constituir el Cos de Farmacèutics Titulars i Metges Titulars o d'Assistència Pública Nacional (base 19a). La base 20a fa referència als Inspectors de Farmàcia de cada municipi¹².

Durant la II república, la Generalitat de Catalunya va fer una intensa labor legislativa sanitària i farmacèutica (taules 1 i 2). La Generalitat de Catalunya sempre va legislar d'acord amb les lleis espanyoles i va ser amb l'esclat de la Guerra Civil (juliol de 1936) que la legislació es va adaptar a les necessitats de la guerra. Així, el novembre de 1936

es va crear la Secció de Serveis Farmacèutics, adscrita a la Conselleria de Sanitat i Assistència Social, formada per un Consell Tècnic i presidida pel Secretari general, amb la missió d'informar, controlar i assessorar tots els assumptes relacionats amb la farmàcia, en tot el territori de Catalunya¹³. El desembre de 1937, l'Oficina Tècnic-Sanitària, òrgan dependent de la Direcció General de Sanitat (DGS), comptava amb una secció de Farmàcia¹⁴. També per Ordre, de 21 d'agost de 1937, es va eximir del dret de substitució als farmacèutics titulars que hagin abandonat llurs farmàcies per estar compresos en la incorporació militar (taula 2).

ELS ORGANISMES REPRESENTATIUS DELS FARMACÈUTICS

A la segona meitat del segle XIX, els diversos congressos farmacèutics i

mèdic-farmacèutics (1866, 1869, 1871, 1872, 1878, 1885, etc.) ja demanaven les mesures necessàries per solucionar la problemàtica professional: mà dura contra l'intrusisme, limitació del nombre d'OF, desenvolupar la representació polític-professional i disminució del control estatal sobre les tarifes, els impostos i les visites a les farmàcies⁵.

A mitjan segle XIX, només a les principals ciutats espanyoles hi havia col·legis de farmacèutics, amb estatuts aprovats d'acord amb la LSGS: Sevilla (1853), Madrid (1855), Granada (1856), Barcelona (1857), Cadis (1858), València (1864), Castella la Vella (1865), Còrdova (1880) i Múrcia (1897)¹⁵. A Barcelona ciutat, al llarg del segle XIX, varen actuar diferents organitzacions col·legials: Associació Farmacèutica (1821-1823), Honorable Col·legi d'Apotecaris de Barcelona (1828-1840), Il·lustre Col·legi d'Apotecaris de Barcelona (1840-1857), Il·lustre Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (1857-1907)¹⁶. Al congrés Mèdic-Farmacèutic de 1878 (Madrid) s'apostava per la col·legiació obligatòria de tots dos col·lectius per tal de lluitar contra l'intrusisme, defensar els drets dels seus membres davant els poders públics, i fer complir els deures professionals¹⁷. El Col·legi de Farmacèutics de Madrid va fer una proposta similar el 1891. Finalment, el Reial Decret de 15 d'abril de 1898 establia la col·legiació obligatòria, amb la creació, a cada província, d'un Col·legi Oficial de Farmàcia, tot i que aquests no es varen constituir ni de manera immediata, ni a totes les províncies, i el seu funcionament moltes vegades va ser erràtic, motiu pel qual es va tornar a legislar, i el model de col·legiació obligatòria es va consolidar amb la Reial ordre circular de 10 de desembre de 1917¹⁶. A Catalunya, els quatre col·legis oficials varen intentar actuar de manera coordinada fins a arribar a la creació del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya^{17,18} (1933-1939) (quadre 1).

La Unió Farmacèutica Nacional (UFN, 1913-1936) va ser una corpo-

Taula 3. Contingut de l'escrit de la UFN, dels Col·legis Oficials i dels Sindicats Farmacèutics presentat al president del Consell de Ministres, de 8 de novembre de 1920 (elaboració pròpia)

Greuges	Reivindicacions
Violació de les lleis que regulaven l'exercici de la farmàcia	Recte compliment de les lleis
Negativa de concedir als col·legis oficials els mitjans per imposar les normes ètiques imprescindibles per exercir la funció encomanada	La promulgació d'una nova llei de farmàcia
Prescindir sistemàticament dels farmacèutics en qualsevol organisme sanitari creat.	La reforma de l'ensenyament dels estudis de farmàcia
	La participació del farmacèutic en la funció sanitària nacional
	Inspeccions eficients a les oficines de farmàcia

Taula 4. Articulat de la Reial Ordre de 19 de juliol de 1901 (elaboració pròpia)

Article	Contingut
1	En las boticas públicas no podrán los Farmacéuticos vender otros artículos que medicamentos, productos químicos que tengan en éstos relación inmediata, y aparatos, enseres u objetos de aplicación terapéutica, o de uso inmediato para la curación o asistencia de los enfermos, con las limitaciones que determinan los artículos 82, 83 y 84 de la ley de Sanidad y los artículos 16, 19 y 20 de estas Ordenanzas
2	Que los farmacéuticos puedan practicar en sus laboratorios, y dentro del ejercicio de su profesión, los análisis químicos y bacteriológicos propios de su facultad para facilitar el diagnóstico de las enfermedades
3	Que los Farmacéuticos puedan elaborar en sus oficinas medicamentos de composición no definida para expendierlos a otros Farmacéuticos, quedando estos que los adquieran obligados a reconocer científicamente la naturaleza y estado de las preparaciones y a responder de su composición si las ponen a la venta
4	Que los medicamentos de composición no definida a que se refiere el decreto de 12 de abril de 1869 se consideren comprendidos entre los que, según artículo 19 de las Ordenanzas de Farmacia, suelen prescribir verbalmente los Facultativos Médicos, Cirujanos o Veterinarios, salvo las preparaciones farmacéuticas que por su composición sean de uso peligroso, las cuales no podrán ser despachadas por los Farmacéuticos sin receta del Facultativo legalmente autorizado



ració farmacèutica que representava els interessos dels farmacèutics, que per Reial Ordre de 19 de novembre de 1915, va ser declarada corporació oficial, i per tant l'interlocutor amb el Govern per tractar dels assumptes que afectessin els farmacèutics. La seva influència va ser enorme en el control (regulació) de la professió farmacèutica, des de la lluita per aconseguir la col·legiació obligatòria (1917) i la posterior modificació dels reglaments dels col·legis farmacèutics (1934), fins a les lluites per aconseguir que les farmàcies fossin propietat dels farmacèutics, evitar l'intrusisme professional i que la venda exclusiva dels medicaments i de les especialitats farmacèutiques a les OF (1924)¹⁹. No obstant això, els farmacèutics titulars (FT) varen considerar que la UFN no defensava prou els seus interessos i el malestar va anar en augment fins que el 19 d'agost de 1934 es va constituir l'Associació Nacional de Farmacèutics Titulars Espanyols, la

qual quedava integrada a la UFN però amb un cert grau d'autonomia¹.

El moviment farmacèutic sindicalista va aparèixer a conseqüència de la inoperància de l'administració per resoldre els problemes dels farmacèutics i la poca eficàcia dels col·legis oficials¹⁶. El primer sindicat a aparèixer a Espanya va ser el Sindicat de Farmacèutics de Barcelona (1919) i els fets que el varen precipitar varen ser els augments en els lloguers i en el preu de les drogues i en els aliments; la imposició de la jornada mercantil de 8 hores; i les reiterades reivindicacions dels pràctics (auxiliars) de farmàcia. La seva actuació consistia a fer inspeccions a les farmàcies i comprovar que s'apliquessin correctament les tarifes, tant en les receptes com en les vendes a la menuda, cobrant les sancions (donatius) corresponent, exercint una acció coercitiva sobre els farmacèutics rebels. A Catalunya, el 25 d'agost de 1920 els quatre sindicats provincials de Catalunya acordaven federar-se.

El moviment farmacèutic sindicalista es va estendre ràpidament i el 1920, a Espanya, ja existien 18 sindicats farmacèutics. Aquell mateix any tots els sindicats conjuntament amb els 44 col·legis provincials i sota la direcció de la UFN, varen presentar un escrit al president del Consell de Ministres, on s'exposava tant els greuges dels farmacèutics com les seves reivindicacions¹⁶ (taula 3).

En 1932 es va constituir el Sindicat de Farmacèutics de Catalunya amb una voluntat de ferma resistència contra les modificacions legislatives en temps de la II República²⁰. En una primera etapa (1932-1934) va col·laborar amb la societat anomenada Comissió Reguladora d'Interessos Farmacèutics (C.R.I.F.), fins a la seva desaparició l'any 1934, per evitar la derogació de la Reial Ordre de 21 d'abril de 1928 (que es va aconseguir evitar), com pretenia el moviment obrer, que desitjava la venda d'especialitats farmacèutiques sense preus marcats, el 15% de descompte en la venda de medicaments en les cooperatives obreres i mutualitats, i el lliure establiment de les farmàcies cooperatives. En una segona etapa (1934-1938) es varen trencar les relacions amb el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya (el Sindicat estava guanyant molt de poder segons el Col·legi i el Col·legi era poc eficaç i poc enèrgic segons el Sindicat) i la seva línia d'actuació va ser: obtenir la derogació de l'ordre de 17 de setembre de 1934, que eximia a les farmàcies cooperatives del compliment l'article 45 del Reglament interior del Col·legi (taula 2); actuar contra la vulneració del Reglament d'especialitats farmacèutiques (1924) per part dels adroguers; la millora en les inspeccions a les farmàcies; la consolidació del descans dominical; i l'establiment d'una assegurança de malaltia obligatòria¹⁶. L'esclat de la Guerra Civil va impedir aconseguir aquest darrer objectiu i el projecte de subministrament de les farmàcies sota control farmacèutic. El Sindicat de Farmacèutics de Catalunya es va dissoldre al 1938¹⁶.

Taula 5. Excés del nombre de farmàcies en 1902 i en 1918 (elaboració pròpia)

Espanya		
Variable	1902	1918
Nombre d'habitants	17.615.360	20.842.902
Farmàcies establertes	5.319	6.335
Farmàcies desitjables	4.404	4.187
Farmàcies excedents	915	2.148
Catalunya (1902)		
Províncies	Farmàcies establertes	Farmàcies excedents
Barcelona	493	260
Girona	112	34
Lleida	101	26
Tarragona	126	42
Total	832	362
Catalunya (1918)		
Províncies	Farmàcies establertes	Farmàcies excedents
Barcelona	571	331
Girona	128	61
Lleida	110	51
Tarragona	152	85
Total	961	528

En l'àmbit de la salut pública, el 1932 es varen aprovar els estatuts de l'Associació Catalana de Farmacèutics d'Assistència Pública, organització que representava als FT. Pel Reglament, de 5 d'octubre de 1935, tots els FT estaven obligats a formar part de l'esmentada associació²¹.

LA VENDA D'ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES

Les Ordenances de Farmàcia (1860) varen establir la prohibició, d'acord amb la Llei de Sanitat, de la venda de tot remei secret, especial, específic o preservatiu de composició ignorada (article 16) així com la introducció i venda de tot remei o medicament galènic o compost estranger que no estigués nominalment consignat a l'aranzel de duanes (article 17)¹⁰. No obstant això, l'arribada de medicaments i preparats estrangers (de composició coneguda o no) al territori espanyol cada vegada era major, motiu pel qual amb el Decret de 12 d'abril de 1869 es derogaven totes les disposicions que poguessin impedir la introducció a Espanya dels productes galènics estrangers de composició coneguda, i amb l'Ordre de 21 de novembre de 1870 es va establir que calia un inspector farmacèutic de duanes que certifiqués la qualitat analítica dels remeis estrangers introduïts a Espanya. Aquesta excessiva permissivitat va provocar que el mercat espanyol quedés envaït per medicaments estrangers, motiu pel qual es va publicar la Reial Ordre de 16 de juny de 1885 establint la prohibició d'introducció a Espanya de qualsevol remei secret d'estrangera procedència i no autoritzat per la Reial Acadèmia de Medicina¹.

Després d'un període de controvèrsies, amb l'Ordre de 12 de juny de 1893 va quedar legalment establerta la definició d'específic. No obstant això, l'Administració va originar diversos greuges als farmacèutics al modificar l'article 2 de les Ordenances de Farmàcia (primera modificació), mitjançant la Llei del Timbre de 1894 (Reial Decret de 13 de

juny), on s'establia que la venda d'específics i aigües medicinals es podia fer en dipòsits autoritzats per l'Administració (cosa que varen aprofitar els adroguers) fora dels balnearis, fàbriques o apotecaries, i perquè, a més a més, imposava una major càrrega impositiva als farmacèutics, autoritzats per la venda al detall (timbre obligatori tant si la venda es realitzava o no) enfront dels adroguers i altres majoristes de venda a l'engròs (timbre obligatori només en el moment de la venda). Aquesta discriminació impositiva es va solucionar amb la nova Llei del timbre de 1896¹.

En 1900 es va celebrar el I Congrés internacional de la Indústria i el Comerç de les Especialitats Farmacèutiques, on la professió farmacèutica deixava enrere la seva tasca tradicional (heretada dels apotecaris) de la venda dels medicaments lligada en exclusiva a la preparació dels medicaments que prescrivia el metge (sota recepta mèdica) i passava a la dispensació d'especialitats farmacèutiques, tot i que en Espanya això no va ser una realitat fins als anys 30. Les especialitats farmacèutiques es diferenciaven dels específics per la seva fabricació

industrial, de fórmula declarada i de fàcil accés al gran públic¹.

A Espanya, el primer reglament sobre la fabricació i venda d'especialitats farmacèutiques es va publicar en 1919, tot i que no va entrar en vigor. En 1924 es va publicar un segon reglament, el qual establia tres tipus de centres productors (laboratoris annexos a les farmàcies, laboratoris independents i laboratoris col·lectius); autoritzava la venda d'especialitats farmacèutiques a farmacèutics i droguers, en funció de la seva naturalesa; i atorgava la direcció tècnica del centre productor, independentment de la seva propietat, als llicenciats en farmàcia⁶. No obstant això, la UFN va lluitar per aconseguir la derogació de l'article 13 (la venda de les especialitats fora de les farmàcies) i cercar acords amb les principals associacions de fabricants d'especialitats per fer un front comú contra els adroguers. La UFN va obtenir un triomf important del qual els adroguers no es recuperarien, ja que pel Reglament de 1931 la dispensació de qualsevol classe de medicament es realitzava exclusivament a les farmàcies. Els adroguers es varen mobilitzar

Quadre 1. Actuació coordinada dels Col·legis Oficials de Farmacèutics de les províncies catalanes (elaboració pròpia)

A Catalunya, en 1898 es varen constituir els 4 col·legis provincials, i amb gran empena inicial, ja que en aquests primers anys d'existència varen organitzar assemblees anuals de Junes de Govern dels quatre Col·legis Provincial de Catalunya (I Assemblea a Barcelona 1898, II Assemblea a Lleida 1900, III Assemblea a Tarragona 1901 i IV Assemblea a Girona 1902) per tractar tots els temes d'interès (abolició de les iguals, mitjans per arribar a l'obtenció de partits tancats, protecció dels productes farmacèutics i les aigües minerals nacionals, abolició dels específics, reforma de l'ensenyament de farmàcia, reforma de la llei de Sanitat, limitació de farmàcies i abolició del càrrec de sotsdelegats de farmàcia) que després es tractaven a l'Assemblea Farmacèutica de Representants dels Col·legis Farmacèutics Provincials a Madrid. A Barcelona ciutat, fins al final de la Guerra Civil Espanyola, també va existir el Colegio de Farmacéuticos de Barcelona amb diferents denominacions: Colegio local o Colegio antiguo (1907-1929), *Real y Muy Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Barcelona* (1929-1931), *Colegio de apotecarios de Barcelona* (1931-1939).

En 1919 es va constituir la Mancomunitat Farmacèutica Catalana-Balear, associació encaminada a coordinar els esforços i iniciatives dels 5 col·legis provincials i a la mateixa vegada va intentar coordinar-se amb els sindicats farmacèutics, ja que els col·legis de farmacèutics, segons els seus estatuts, no tenien cap capacitat sancionadora per fer complir les lleis. Durant la II República, els 4 col·legis provincials es varen fusionar i mitjançant el decret de 29 de novembre de 1933 es va crear el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya i el seu Reglament de règim interior es va aprovar mitjançant el decret de 7 de maig de 1934, on ara sí, s'establia, per títols, tota la regulació farmacèutica, inclosa la capacitat sancionadora: I-Constitució; II-Funcions del Col·legi; III- Normes deontològiques; IV-Registre de títols i de Farmàcies i fixació de preus; V-Informe als Tribunals i Corporacions; VI- Prestació de serveis (fa referència a tots els àmbits professionals), VII-Atribucions del Col·legi; VIII-Intrusisme i curanderisme; IX-Obertura de farmàcies; X-Taxació d'honoraris; XI-Distribució i recaptació d'impostos i d'arbitris; XII- Cultura i previsió; XIII- De les correccions disciplinàries; XIV-Normes per a la propaganda de productes farmacèutics; XV-Tarifas; XVI-Limitacions de farmàcies; XVII-Organització; XVIII-Interpretació i modificació d'aquest Reglament.

L'Associació Cultural de Farmacèutics de l'Oest (ACFO) va ser un grup de pressió que va actuar contra el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya.

i la *Federación Española de Drogueros* va presentar un recurs contenciós-administratiu al Tribunal Suprem (1932). La sentència va ser desfavorable i l'esclat de la Guerra Civil pocs mesos després va impedir qualsevol actuació per part dels adroguers, i el monopoli en la dispensació de medicament va recaure definitivament en els farmacèutics¹⁹.

En poc menys d'un segle, la professió farmacèutica va passar de la fórmula magistral, elaborada i dispensada en les farmàcies, a l'especialitat farmacèutica, fabricada en laboratoris especialitzats i dispensada en les OF; i del rebuig frontal als medicaments industrials a un paper protagonista en el seu procés productiu i el monopoli de la seva comercialització¹⁹. A Catalunya, les especialitats farmacèutiques varen arrelar, motiu que explica l'existència de l'Associació de Farmacèutics Especialistes de Catalunya, que estava presidida pel Dr. Andreu¹⁶, i la Generalitat va regular-ne els preus de venda (taula 2). A Catalunya es va desenvolupar una important indústria farmacèutica pròpia. Molts dels laboratoris farmacèutics catalans tenen el seu origen en oficines de farmàcia (Laboratori del Dr. Andreu, Laboratori del Dr. Esteve, Laboratori Cusí, etc.) i d'altres a partir d'adrogueries (Uriach)²².

L'INTRUSISME PROFESSIONAL

L'intrusisme professional va ser l'etern problema sense solució, al qual els poders polítics i l'administració mai van ser capaços de posar remei, a pesar de tota la legislació sanitària i farmacèutica i de tota l'organització farmacèutica, des dels subdelegats de farmàcia, fins als Col·legis Oficials, la UFN i els sindicats, com hem descrit anteriorment. Sens dubte, l'intrusisme amb els adroguers era una llarga batalla que ja feia uns quants segles que durava⁴, bàsicament perquè a les adrogueries es venien productes químics, substàncies medicamentoses, específics i aigües medicinals i, en general, tot allò que es pogués comercialitzar. Així, per intentar posar fre a aquest problema, a l'article 66 de la IGS (1904), s'establia que la Reial Acadèmia de Medicina tenia l'obligació de redactar tres llistes, que en 1914 encara no s'havien redactat: una llista de substàncies medicinals de venda prohibida fora de les farmàcies; una llista d'específics; i una llista de substàncies que pel seu doble ús, industrial i medicinal, es podien vendre fora de les farmàcies¹⁶. Un dels intents dels farmacèutics més progressistes per combatre els adroguers va ser la creació d'una

xarxa de farmàcies centrals a Espanya, a Barcelona estava la *Sociedad Farmacéutica Española* (1882), per controlar el comerç a l'engròs de les substàncies medicinals, i que va funcionar parcialment. A començaments de segle XX, el model evoluciona cap a les primeres cooperatives farmacèutiques, centres distribuïdors de matèries primeres farmacèutiques i productes elaborats, que fan d'intermediari entre el laboratori i l'OF: *Unión Farmacéutica Guipuzcoana* (1901), *Centro Farmacéutico Nacional* (1909), *Centro Farmacéutico Vizcaíno* (1909), *Centro Hispalense Químico Farmacéutico* (1913)⁶, etc.

A banda dels adroguers, els farmacèutics varen haver de fer front a altres competidors deslleials, principalment a les grans ciutats: les farmàcies militars, les farmàcies municipals i les farmàcies cooperatives (quadre 2), a banda de les persones que no tenien cap formació farmacèutica o que havien falsificat el títol de farmacèutic. A Catalunya es varen establir les bases legislatives mitjançant el títol VIII del Reglament de règim interior del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya (1934)¹⁸. No obstant això, va ser durant el franquisme (1939-1975) que es va posar fi a l'intrusisme farmacèutic i es varen establir les bases de la pràctica farmacèutica tot i com avui dia la coneixem.

Quadre 2. Els intrusos de la professió farmacèutica (elaboració pròpia)

- Els adroguers establien farmàcies-drogueries, grans establiments que controlaven la distribució i venda de substàncies medicamentoses i de certs medicaments a uns preus més competitius que les oficines de farmàcia.
- Les farmàcies militars varen aparèixer en 1884 amb la intenció de subministrar medicaments només als caps i oficials militars i a les seves famílies, que fossin prescrites només per metges militars. Però en poc temps, amb l'ús va arribar l'abús, i aquesta pràctica es va estendre a tots els militats i les seves famílies, sense cap control, dispensant també les receptes prescrites per metges civils, amb l'únic requisit de presentar una targeta militar (sense cap fotografia) o qualsevol distintiu militar. La UFN va lluitar contra aquest abús fins que en 1931 moltes farmàcies militars varen tancar (tot i que es varen obrir d'altres) per les retallades en el pressupost militar i sobretot, perquè en 1931 es va substituir la targeta militar per una cartilla militar d'identitat per a Caps i Oficials i una targeta d'identitat per la resta de militars, amb fotografia de l'interessat en tots els casos.
- Les farmàcies municipals varen aparèixer per subministrar medicaments de la beneficència als veïns pobres, activitat professional que pertocava als farmacèutics titulars. Arran de la instal·lació de dues farmàcies municipals a Sevilla es va dictar la Reial Ordre d'11 de maig de 1903 prohibint la instal·lació de farmàcies municipals, atès que només podien instal·lar-se si estaven associades a un hospital municipal pel servei interior. No obstant això, l'article 40 del Reglament de Sanitat Municipal, de 9 de febrer de 1925, establia que "*tendrán derecho preferente a prestar el servicio [farmacéutico para las familias indigentes], cuando no exista farmacia municipal...*" amb la qual cosa van aflorar les farmàcies municipals.
- Les farmàcies cooperatives tenien com a objectiu principal assolir les millors condicions de qualitat i preu en el consum de medicament dels associats i les seves famílies. A Espanya, la primera farmàcia cooperativa va aparèixer al 1904, hi havia més de 60 en 1914 i amb l'arribada dels socialistes al Govern (1931) varen legislar per estendre les farmàcies cooperatives associades al moviment obrer, atorgant la propietat a les mutualitats. La Generalitat de Catalunya va emetre tres ordres que s'excepcionalment, es revocava i es tornava a exceptuar a les farmàcies cooperatives del compliment de l'article 45 del reglament interior del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya (vegeu taula 2)

L'OFICINA DE FARMÀCIA (OF)

Des de l'aprovació de les Ordenances de Farmàcia de 1860, no es va produir cap actualització fins a la modificació de l'article 2 en 1894 (abans esmentada) i, sobretot, la segona modificació (articles 2, 12, 15, 16 i 19), mitjançant la Reial Ordre de 19 de juliol de 1901²³ (taula 4).

Una de les majors preocupacions dels farmacèutics va ser establir la limitació del nombre d'OF, que es va perdre amb el pas de l'apotecari al farmacèutic, motiu pel qual les farmàcies no deixaven d'acumular-se a les grans ciutats com Barcelona (va passar de 79 OF

en 1847 –una OF per cada 2.212 habitants- a 158 OF en 1901 –una OF per cada 3.431 habitants-), en detriment de les zones rurals²⁴. La limitació del nombre d'OF estava directament lligada a la seva rendibilitat i la seva viabilitat. Respecte a la rendibilitat, en un estudi de la farmàcia rural a Castella pel període 1874-1902, la facturació mitjana anual a les farmàcies rurals era de 3.000 pessetes (inclosos els medicaments de la beneficència) i a Madrid ciutat era d'11.886 pessetes (quatre vegades més)²⁵. Respecte a la seva viabilitat es considerava que el nombre mínim per establir una farmàcia era de 4.000 habitants en 1902 i de 5.000 habitants en 1918. Amb aquestes dades, l'excés de farmàcies al 1902 era del 17,20% a Espanya i del 43,41% a Catalunya, i en 1918 del 34% a Espanya i del 55% a Catalunya^{15,25} (taula 5). Part del col·lectiu farmacèutic veia en la socialització, és a dir que l'Estat fos el propietari de les OF, com la solució definitiva, especialment durant la II República, però aquestes intencions no varen prosperar¹⁹. A Catalunya no es va poder desplegar el títol XVI (limitació de les farmàcies) del Reglament de règim interior del Col·legi (1934)¹⁸, i la limitació del nombre de farmàcies a Espanya no seria una realitat fins al 1941¹⁹.

Una altra de les preocupacions dels farmacèutics va ser el poc rigor de les inspeccions farmacèutiques, en la permissibilitat de les autoritats respecte a l'intrusisme i els abusos professionals (vendre per sota del preu de venda, vendre sense recepta medicaments amb recepta, etc.) que es poguessin cometre i el poc cel i la poca autoritat dels subdelegats de farmàcia (que segons la LSGS era un càrrec honorífic i gratuït, nomenat pel governador Civil) i la nul·la capacitat sancionadora dels Col·legis Oficials, per la qual cosa, entre altres qüestions, va motivar l'aparició de la UFN i dels sindicats farmacèutics¹⁶. No va ser fins al Reglament de règim interior del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya (1934)¹⁸ que a Catalunya es va establir

la seva capacitat sancionadora. El Govern de la Generalitat va publicar, el 18 de desembre de 1933, el Reglament de les inspeccions sanitàries, on s'establia que els Inspectors Farmacèutics de Districte eren els encarregats de fer les inspeccions, tant les prèvies a una nova obertura com de les inspeccions periòdiques a farmàcies, indústries farmacèutiques i farmàcies; així com inspeccionar les drogueries a l'engròs i al detall, els establiments expenedors de drogues i substàncies metzinoses, herbolaris i fàbriques de productes químics²⁶.

Una de les altres preocupacions va ser la dels seus propis treballadors, els auxiliars o practicants de farmàcia, als quals considerava més com un possible competidor, que com un treballador qualificat i, per tant, un possible aliat. És per això que els farmacèutics es varen negar sempre a les reiterades peticions dels auxiliars (1904, 1907, 1912, 1919, 1929-1931 de comitès paritaris, etc.) per tenir un títol propi, ja que consideraven que això els podria proporcionar el dret d'instal·lar una farmàcia (vist el poc interès de l'administració en fer complir les lleis), tot i que, finalment, varen obtenir el reconeixement tant pel títol d'Auxiliar de Farmàcia, com per la col·legiació obligatòria al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya, mitjançant els decrets de 12 i 14 de setembre de 1935¹⁶ (taula 2). La conflictivitat dels farmacèutics amb els auxiliars també va estar lligada a les condicions de treball, que va desembocar en una vaga dels auxiliars de farmàcia en 1919 en la qual, a través de *la Asociación de Auxiliares de Farmacia*, es demanava el compliment de la llei i el reglament de 4 de juliol i 16 d'octubre de 1918 sobre la jornada mercantil (8 hores diàries i descans dominical), a banda d'uns sous dignes i el títol d'auxiliar¹⁶. Després d'un llarg procés, els auxiliars de farmàcia, en temps de la Generalitat republicana, varen aconseguir la major part de les seves reivindicacions: la regulació de les condicions laborals (bases del treball de 14 d'agost de 1934 i 7 de setembre de

1935), el descans dominical a les farmàcies de Barcelona ciutat (Bases reguladores de 29 d'agost de 1935) (quadre 2).

ELS FARMACÈUTICS TITULARS (FT)

Després de la seva creació mitjançant el Reial decret de 5 d'abril de 1854, la LSGS de 1954 establia les seves funcions: l'assistència farmacèutica als veïns pobres, l'assessorament científic a les corporacions locals i actuar en cas d'epidèmies sense poder abandonar la seva localitat de residència². La IGS de 1904 aportava com a novetat la seva organització en el Cos de Farmacèutics Titulars i ampliava les seves funcions a practicar per encàrrec dels ajuntaments les analítiques sobre les aigües de consum humà i sobre els aliments i les begudes¹¹. Amb el Reglament de Farmacèutics Titulars de 1930 s'aconsegueix l'objectiu perseguit des de la IGS de tenir la consideració d'inspector sanitari municipal (Inspector Farmacèutic Municipal o IFM) i, de retruc, la consideració de químic municipal, a més d'ampliar les seves funcions: efectuar les anàlisis clíniques de diagnòstic i químiques, les funcions inspectores de l'article 11 del Reglament de 22 de desembre de 1908 i dirigir les desinfeccions dels locals i les robes als municipis sense personal especialitzat. Amb el Reglament del Cos de Farmacèutics Titulars (CFT) de 1935 varen assolir el seu màxim grau de desenvolupament administratiu en aconseguir ser funcionaris municipals tutelats per l'Estat, amb un escalafó propi i l'ingrés mitjançant oposició²⁷. A Catalunya, la Generalitat va publicar el Reglament del CFT, de 5 d'octubre de 1935, tot i que no va estar gaire temps en vigor, ja que va ser derogat per la mateixa Generalitat de Catalunya, d'acord amb el decret de 2 d'abril de 1936, per considerar-lo contrari a la legislació pròpia, concretament a la base transitòria 1a de la Llei de bases per a l'organització dels serveis de sanitat i assistencial social a Catalunya, de 5 d'abril de 1934, i al Reglament del personal tècnic adscrit als Serveis de Sanitat i Assistència Social, de 29 de juliol de 1934⁷.

LA DONA FARMACÈUTICA

Fins al 1888, la dona no va poder accedir als estudis universitaris i durant el període 1888-1910 ho va fer sortejant molts impediments burocràtics (permís ministerial per matricular-se, i sol·licituds individuals per a cursar cadascuna de les assignatures corresponents), impediments socials (les dones eren acompanyades pels conserges a l'hora d'entrar i sortir de classe i obligades a seure separades dels homes) i professionals (el seu títol només tenia una validesa privada i no eren vàlids per exercir la seva professió o obtenir un lloc de treball públic)²⁸. A partir del 1910 les coses van millorar força: la Reial Ordre de 8 de març de 1910 va reconèixer a les dones els mateixos drets que els homes a la matriculació, cosa que progressivament va fer augmentar el seu nombre, i l'Ordre de 2 de setembre de 1910 va autoritzar les dones a presentar-se a oposicions al Ministeri

d'Instrucció Pública i Belles Arts, cosa que les possibilitava a aconseguir un lloc de treball públic¹⁵. Fins al 1910, a Espanya 16 dones havien cursat estudis de Farmàcia, la qual cosa representava el 24,7% de la població femenina universitària, percentatge que va assolir el seu màxim els anys 1928-1929 amb un 49,1%²⁸. Les tres primeres dones farmacèutiques espanyoles es varen llicenciar en 1887 (dues a Cuba i una tercera a Nova York) i totes tres varen obrir farmàcia a Cuba²⁸. Les primeres dones espanyoles peninsulars es varen llicenciar a partir de 1893 i la primera dona que ho va fer a Barcelona va ser al 1903²⁸. Pel que fa a la col·legiació a Madrid, pel període 1918-1936 es varen col·legiar 1178 homes farmacèutics i 106 dones farmacèutiques, cosa que representa un 8,9%; en 1917 hi ha constància de la primera farmàcia regentada per una dona, i en 1935 ja hi havia 42 propietàries²⁸. Les primeres dones castellanes que varen exercir

com a FT ho varen fer a finals dels anys 20 i començament dels anys 30¹⁵.

CONCLUSIONS

La professió farmacèutica, entre 1845-1939, va patir una gran transformació, ja que es va passar de la preparació i dispensació de les fórmules magistrals i els preparats oficials als medicaments Industrials. Aquest fet va servir a alguns emprenedors per reorientar el seu model empresarial, de l'OF al distribuïdor farmacèutic i al laboratori farmacèutic, però també va servir per, amb el pas dels anys, aconseguir el monopoli en la fabricació, venda i distribució dels medicaments. Al llarg d'aquest període es varen consolidar altres aspectes de la professió farmacèutica com va ser la funció representativa i sancionadora dels Col·legis Oficials, la formació universitària, la figura del FT, la figura de l'auxiliar de farmàcia i l'accés de la dona. ■

Bibliografia

1. Martínez Uceda, JL. Historia del cuerpo de farmacéuticos titulares de la región de Murcia [tesis doctoral]. Universidad de Murcia. Murcia, 2015. 633p.
2. Parrilla Valero, F. En busca del origen de los farmacéuticos titulares. *Gac. Sanit.* 2009; 23(1): 72-75.
3. Parrilla Valero, F. Les primeres passes dels farmacèutics titulars (1854-1904). *Annals de Medicina*, 2023; [en revisió]
4. Parrilla Valero, F. Los boticarios de Cataluña entre los siglos XIII-XVIII. Una visión socioeconómica y de salud pública". *Ars Pharm*, 2018; 59(4): 207-220.
5. Puerto Sarmiento, FJ. Ciencia y farmacia en la España decimonónica. *Ayer*, 1992; 7:153-191.
6. Rodríguez Nozal, R. Orígenes, desarrollo y consolidación de la industria farmacéutica española (1850-1936). *Asclepio*; 2000; 52(1): 127-159. DOI: <https://doi.org/10.3989/asclepio.2000.v52.i1.192>
7. Parrilla Valero, F. Farmacéuticos titulares y salud pública en Cataluña durante el primer tercio del siglo XX. *Pharmatec*, 2022; 68:58-65.
8. Parrilla Valero, F. La salud pública a España en la primera mitad del siglo XX. *Circ. Farm.* 2011; 69(2): 35-38.
9. Ley de 28 de noviembre de 1855, disponiendo lo conveniente sobre el Servicio General de Sanidad. *Gaceta de Madrid*, número 1068, de 7 de diciembre de 1855.
10. Real Decreto de 18 de abril de 1860, mandando el cumplimiento de las Ordenanzas para el ejercicio de la Farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales. *Gaceta de Madrid*, núm. 115, de 24 de abril de 1860.
11. Real Decreto de 12 de enero de 1904, Instrucción General de Sanidad. *Gaceta de Madrid*, núm. 22 y 23, de 22 y 23 de enero de 1904.
12. Ley de 11 de julio de 1934, de Coordinación Sanitaria. *Gaceta de Madrid*, núm. 196, de 15 de julio de 1934.
13. Decret, de 3 de novembre de 1936, de creació de la Secció de Serveis Farmacèutics, adscrita a la Direcció General de Sanitat i Assistència Social, així com de la Secretaria general i del Consell Tècnic dels Serveis de Farmàcia. *DOG*, núm. 310, de 5 de novembre de 1936.
14. Decret, d'1 de desembre de 1937, que aprova i publica el Reglament de la Direcció General de Sanitat. *DOG*, núm. 364, de 30 de desembre de 1937.
15. Gomis Blanco, A. La farmacia rural en los primeros años de la colegiación obligatoria. *Ant. Real Acad. Farm.* 2021;87(3):255-264.
16. Jordi i González, R. Aportació a la història de la farmàcia catalana (1285-1997). 1a edició. Barcelona: Editorial Fundació Uriach 1838, 1997. 877p.
17. Decret, de 29 de novembre de 1933, Reglament del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya. *DOG*, núm. 131, de 7 de desembre de 1933.
18. Decret, 7 de maig de 1934, Reglament interior del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya. *DOG*, núm. 145, de 25 de maig de 1934.
19. Rodríguez Nozal, R. Sanidad, farmacia y medicamento industrial durante la II República (1931-1936). *Llull*, 2007;30:123-159.
20. Somri Esteve, X. Apunts d'un segle del Col·legi Oficial de Farmacèutics de la província de Barcelona. 1a edició. Barcelona. Col·legi de farmacèutics de la província de Barcelona, 1998. 187p.
21. Reglament, de 5 d'octubre de 1935, de Farmacèutics Titulars d'Assistència Pública i Sanitària de Catalunya. *BOGC*, núm. 281, de 8 d'octubre de 1935.
22. Baños, JE; Fernández, S; Bosch, F. El naixement de la indústria farmacèutica a Catalunya (II): Les empreses nacionals. *Annals de medicina*, 2007; 90 (2):60-67.
23. Real Orden de 19 de julio de 1901, disponiendo que el art. 12 de las Ordenanzas de Farmacia se entienda redactado en la forma que se expresa. *Gaceta de Madrid*, número 202, de 21 de julio de 1901.
24. Parrilla Valero, F. Beneficencia médico-farmacéutica y salud pública. *Pharmatec*, 2022. 67:82-90.
25. Reviriego Morcuende, A.C. La farmacia rural en la Castilla de finales del siglo XIX: de Alfonso XII a Alfonso XIII (1874-1902) [tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 2018. 459p.
26. Reglament, de 18 de desembre de 1933, de les inspeccions sanitàries i aranzel corresponent als serveis d'inspecció. *BOGC*, núm. 9, de 9 de gener de 1934.
27. Parrilla Valero, F. Marc legislatiu dels farmacèutics titulars durant els primers decennis del segle XX (1904-1939). *Circ. Farm.*, 2012; 70(1):31-37.
28. García Garralón, M; Renau López, R. Pioneras farmacéuticas. Las primeras mujeres del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (1918-1936). 1a edició. Madrid: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM), 2020. 102p

Bakuchiol, ingredient emergent per a la cura de la pell

Eulàlia Mateu Martínez.

Llicenciada en farmàcia. *Cosmetics marketing & Business development advisor.*

Paraules clau:

Bakuchiol

Retinol-like funcionalitat

Envelliment cutani

Acné

Pigmentació post-inflamatòria

RESUM

Bakuchiol és un ingredient d'origen natural que a causa de la seva funcionalitat *retinol-like*, sense els efectes secundaris indesitjables dels retinoides, s'està postulant com una alternativa a la teràpia amb retinoides en algunes afeccions de la pell, en circumstàncies on els retinoides no són ben tolerats o no estan aconsellats.

Avui en dia alguns preparats cosmètics ja utilitzen Bakuchiol com a component antienvelliment o coadjuvant en el tractament de l'acne. Tanmateix, hem volgut revisar els estudis que s'han dut a terme en diverses condicions dermatològiques, per avaluar l'interès del Bakuchiol en productes per a la cura de la pell.

INTRODUCCIÓ AL BAKUCHIOL

La planta *Psoralea Corylifolia* s'ha fet servir a la medicina tradicional xinesa i a la medicina ayurvèdica índia per tractar una varietat de malalties dermatològiques, degut a les seves propietats antibacterianes, antioxidants i antiinflamatòries.^{1,2,3}

El nom prové del grec *psoraleos* que significa "afectat de picor o de lepra".

Entre els diversos compostos bioactius presents a *Psoralea Corylifolia* es troba Bakuchiol, un meroterpè fenol abundant a les llavors de la planta, que es va descobrir i aïllar en 1966 i està generant molt interès a causa de la seva funcionalitat *retinol-like*, sense els seus efectes secundaris.⁴

La seva estructura química, (4-(3-ethenyl-3,7-dimethyl-1,6-octa-

dienyl)-phenol) combina dos elements estructurals, una unitat fenol amb un grup hidroxil i una cadena terpènica.⁴

És coneguda l'acció de Bakuchiol en la prevenció de la peroxidació lipídica mitocondrial⁵ i aquesta acció del Bakuchiol en la prevenció de l'estrès oxidatiu –que detallem més endavant– està correlacionada amb la seva estructura, ja que el grup hidroxil fenòlic contribuiria a atrapar radicals peroxi lipídics.⁶

La cadena terpenoide, lipofílica potencia també l'activitat antioxidant perquè li confereix afinitat per entorns hidrofòbics, com és el cas de les membranes mitocondrials.⁵

ACTIVITAT FARMACOLÒGICA DELS RETINOIDES

Els retinoides s'han definit com una família de compostos d'origen natural, que compren la vitamina A (retinol) i els seus derivats, com ara l'aldehid de vitamina A (retinal) o l'àcid de la vitamina A (àcid retinoic).

L'àcid retinoic es considera la forma activa de la vitamina A i està implicat en la regulació gènica, donant lloc a un ampli espectre d'efectes.

Fibroblasts dèrmics humans tractats amb retinol el metabolitzen a àcid retinoic, demostrant la bioactivitat i biodisponibilitat del retinol a la dermis.⁶

L'epidermis és un dels principals *targets* de l'àcid retinoic en l'organisme adult. Les activitats retinoides clàssiques s'aconsegueixen principalment a través de la regulació transcripcional de gens específics mitjançant dues classes de receptors

hormonals nuclears, els receptors d'àcid retinoic (RAR) i els receptors retinoides X (RXR), cadascun amb tres isotips i múltiples isoformes, sent RAR γ i RXR α els receptors predominants a la pell.

Els receptors d'àcid retinoic exerceixen els seus efectes a l'epidermis mitjançant la unió directa a gens de l'epidermis o per interferència amb la senyalització d'altres factors de transcripció.

L'àcid retinoic i els seus derivats s'han utilitzat com a agents terapèutics per a nombroses afeccions de la pell des de la psoriasi fins a l'acne i també són clínicament efectius davant les arrugues.

No obstant això, la teràpia amb retinoides està restringida pels nombrosos efectes secundaris indesitjables, com ara irritació, sequedat, descamació, eritema i sensació d'ardor a la pell. Aquests efectes secundaris sovint provoquen l'incompliment i la interrupció de la teràpia.⁶

SIMITUD FUNCIONAL DEL BAKUCHIOL I ELS RETINOIDES

Hi ha doncs una necessitat de desenvolupar compostos d'acció similar als retinoides però amb una tolerància millorada.

Aquests compostos haurien de tenir idealment patrons d'expressió gènica semblants però no idèntics en comparació amb el retinol, resultant en efectes beneficiosos semblants al

retinol, sense els seus efectes secundaris indesitjables.⁷

En aquest sentit, se sap que Bakuchiol és funcionalment semblant al retinol, però no té cap semblança estructural.⁴

L'epidermis és un dels principals objectius de l'àcid retinoic i les seves principals activitats s'aconsegueixen mitjançant la regulació transcripcional de gens específics. La Cellular Retinoic Acid Binding Protein (CRABP) transporta l'àcid retinoic al nucli cel·lular, mitjançant així les accions genòmiques.⁴

Hi ha sis receptors nuclears d'àcid retinoic RAR (α , β , γ) i RXR (α , β , γ), que l'ajuden a unir-se a components de resposta en l'ADN i, per tant, dur a terme la transcripció de gens específics.⁴

Chaudhuri et al. van demostrar amb l'ajuda de tècniques moleculars que hi ha una gran semblança en el perfil d'expressió de gens de Bakuchiol i retinol.⁶ Bakuchiol sembla tenir com a *target* diverses vies cel·lulars similars a les que son *target* per als retinoides, inclosa la modulació dels receptors d'àcid retinoic, la regulació d'enzims de la matriu extracel·lular i l'estimulació de la síntesi de col·lagen tipus I, III i IV.^{6,7}

Al mateix temps, alguns gens regulats pel retinol no es veuen afectats per Bakuchiol i a la inversa. Això podria explicar l'avantatge d'aquest últim pel que fa als efectes secundaris.⁴

TOLERANCIA I FOTOESTABILITAT DE BAKUCHIOL

Bakuchiol té diversos avantatges substancials sobre el retinol, inclosa una excel·lent estabilitat fotoquímica i hidrolítica, un bon perfil de tolerància i facilitat de formulació a causa de la miscibilitat amb una gran varietat d'emol·lients i solubilitzants. A més, Bakuchiol pot ser utilitzat durant el dia per la seva fotoestabilitat.^{4,6,8}

ACTIVITATS EVIDENCIADES DE BAKUCHIOL

Activitat antibacteriana

L'extracte etanòlic de llavors de *P. corylifolia* va mostrar una notable activitat inhibidora del creixement enfront de *Staphylococcus aureus* i *S. epidermidis* en tests in vitro a causa de la presència de Bakuchiol, de qui prèviament s'havia reportat la seva activitat antibacteriana.³

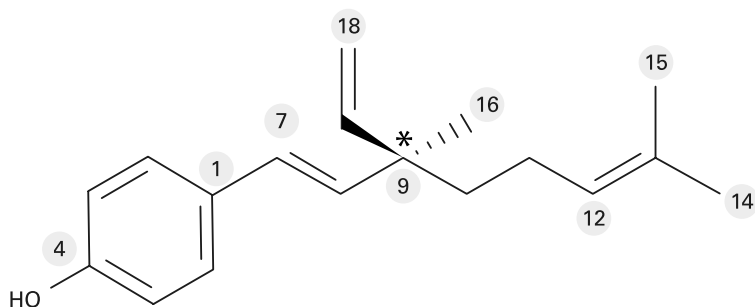
En un altre estudi in vitro, Bakuchiol va mostrar activitat antimicrobiana enfront de *Streptococcus mutans* (qui té un paper essencial en la patogènesi de la càries dental), per inhibir el creixement cel·lular de manera dosis-dependent i aturar-lo completament amb 20 g de Bakuchiol per ml. Bakuchiol va mostrar efectes bactericides enfront de tots els bacteris testats, inclosos *S. mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sobrinus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Actinomyces viscosus* i *Porphyromonas gingivalis*.⁹

Per tant, el Bakuchiol seria útil per al desenvolupament d'agents antibacterians enfront de patògens orals.³

ACTIVITAT ANTIINFLAMATÒRIA

L'activitat antiinflamatòria de Bakuchiol ja va ser investigada en 1996, en un estudi que tenia per objectiu

FIGURA 1. estructura química del BAKUCHIOL. Font: Adarsch Krishna et al.2022.⁴



caracteritzar l'acció del mateix en processos inflamatoris en models *in vitro* de neutròfils humans i microsomes de plaquetes i *in vivo* en ratolins amb edema auricular.¹⁰

Els resultats van mostrar que Bakuchiol reduí la formació dels marcadors inflamatoris LTB₄ i TXB₂ en neutròfils humans i microsomes de plaquetes respectivament i a més inhibí la desgranulació de neutròfils humans.^{2,10}

En el mateix estudi, Bakuchiol, aplicat per via tòpica en orella de ratolí, va inhibir significativament tants els nivells de mieloperoxidasa- indicatiu de la migració de neutròfils- com l'edema induït per 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA), així com va reduir significativament l'edema i el contingut en prostaglandina E₂ (PGE₂)- modulador de la inflamació- en edema induït per àcid araquidònic.¹⁰

ACCIÓ ANTIOXIDANT

S'ha demostrat que Bakuchiol activa *Nuclear factor-erythroid 2 related factor 2* (Nrf2), un factor de transcripció que juga un paper important en la resistència cel·lular a l'oxidació.¹¹

Activitats antioxidants addicionals inclouen la seva capacitat de capturar radicals lliures d'oxigen i el seu paper important en la prevenció de la peroxidació lipídica mitocondrial.^{5,11} Les membranes mitocondrials tenen risc de patir peroxidació lipídica. L'oxidació d'àcids grassos insaturats en les mateixes poden causar deteriorament en la funció de la membrana, inactivació d'enzims mitocondrials i disrupció de l'estructura de la membrana.⁵

En un estudi de l'any 2000 es va provar que Bakuchiol protegia l'activitat dels enzims respiratoris mitocondrials enfront del estrès oxidatiu tant l'induït per Fe (III) ADP/NADH com l'induït per dihidroxifumarat (DHF), mitjançant la mesura del consum d'oxigen induït per la peroxidació lipídica produïda.⁵

En un estudi *in vitro* recent, es va determinar la capacitat antioxidant de

Bakuchiol i retinol mesurant la reducció de l'absorbància de 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) mitjançant espectroscòpia de ressonància d'espín electrònic (ESR). Les mostres amb Bakuchiol van reduir l'absorbància de manera significativa mentre que les mostres amb retinol no van mostrar capacitat antioxidant significativa respecte al control.¹²

POTENCIAL ÚS DEL BAKUCHIOL EN CONDICIONS DERMATOLÒGIQUES

ACNE

Els retinoides, com l'adapalè, són ben coneguts per actuar enfront de l'acne.

Per limitar l'ús d'antibiòtics tòpics, l'adapalè és sovint combinat amb peròxid de benzoil (BPO). Tanmateix, BPO pot causar irritació i, per tant, està contraindicat en un nombre determinat de pacients. Igual que BPO, Bakuchiol no provoca resistència als antibiòtics.¹³

Es va realitzar un assaig clínic per estudiar si l'aplicació tòpica d'un complex amb Bakuchiol podria millorar l'eficàcia i tolerància de l'adapalè: en 111 subjectes de 12 a 25 anys amb signes d'acne lleu o moderat - grau 2 a 3 a l'escala d'avaluació global de l'investigador (IGA)- els quals es van aplicar gel d'adapalè al 0,1% i una crema amb complex BGM (Bakuchiol, *Ginkgo Biloba* i manitol) o bé adapalè i el vehicle de la crema durant 2 mesos.

Les avaluacions incloïen *Investigator Global Assessment of acne* (IGA)-escala que qualifica la severitat de l'acne facial de 0 a 4, la intensitat de la seborrea -mitjançant una escala visual de 0 a 3, el recompte de lesions inflamatòries i no inflamatòries així com la seguretat global mitjançant la notificació d'esdeveniments adversos-, la tolerància local -presència d'eritema, descamació, pruíja, ardor, punxades, tibantor, vesícules, pàpules i edema -i la qualitat de vida utilitzant el *Cardiff Acne Disability Index*

qüestionari, que valora el deteriorament de la qualitat de vida percebut pels pacients, de 0 (sense deteriorament) a 15 (deteriorament greu).

Al final de l'assaig, les lesions inflamatòries i no inflamatòries, l'IGA, i la intensitat de la seborrea havien millorat significativament en ambdós grups de tractament. Les diferències van ser estadísticament significatives a favor del complex BGM per a lesions inflamatòries, la intensitat de l'IGA i la seborrea. Les avaluacions globals d'eficàcia i la percepció dels subjectes van confirmar la superioritat de la combinació amb BGM. La qualitat de vida havia millorat més amb la combinació amb BGM que amb la combinació comparativa. Per tant, en aquests pacients, el complex BGM es podria considerar una alternativa al BPO.¹³

L'any següent s'avaluà el potencial antibacterià, antiinflamatori i antioxidant del complex BGM i els seus compostos individuals, així com el seu impacte sobre la composició del seu.

Els resultats dels estudis van demostrar que el complex BGM té importants propietats antibacterianes, antiinflamatòries i antioxidants. A concentracions similars, Bakuchiol té el doble del potencial antioxidant que la vitamina E. El complex BGM regulà la composició de seu en pacients amb acne augmentant el nivell d'àcids grassos sapiènic i linolènic i reduint el nivell d'àcid oleic. El nombre reduït de porfirines a la superfície de la pell mostra que també és eficaç enfront de *C. Acnes*. En conclusió, el complex BGM proporciona una cura complementària completa en pacients amb acne mitjançant la seva acció enfront de la seborrea, inflamació i proliferació de *C. Acnes*.¹⁴

Una altra investigació va tenir com a objectiu avaluar l'eficàcia d'una crema (UP256) contenint 0,5% de Bakuchiol, en acne facial. A 13 subjectes de fototips III-IV amb acne lleu o moderat se'ls va aplicar la crema dos cops al

dia durant 12 setmanes. Les valoracions d'eficàcia inclouen canvis en el nombre de lesions inflamatòries i no inflamatòries, així com una reducció en l'*Evaluator Global Severity Score* -avaluació de severitat de l'acne, eritema, sequedat, seu , descamació i pigmentació postinflamatòria (PIH). Els resultats van mostrar una reducció significativa dels dos tipus de lesions i una millora de la PIH. La crema va ser ben tolerada per tots els individus.¹⁵

HIPERPIGMENTACIÓ POSTINFLAMATÒRIA (PIH)

La hiperpigmentació postinflamatòria (PIH) és comú després de resolució de moltes alteracions cutànies, inclòs acne, especialment en pacients amb fototips alts i pot persistir durant mesos després que les lesions acnèiques hagin desaparegut.

Els tòpics, com la tretinoïna i l'adapalè són efectius enfront de la PIH induïda per l'acne a través de la inhibició de l'expressió de tirosinasa i de la transferència dels melanosomes als queratinòcits.¹

En un estudi doble cec de 2018, a 44 pacients amb PIH se'ls va aplicar crema de Bakuchiol al 0,5% o retinol al 0,5% i tots dos van demostrar un decrement significatiu de la intensitat de la hiperpigmentació i de l'àrea pigmentada. Els individus a qui se'ls va aplicar retinol van mostrar més descamació i picor a la pell facial.¹¹

Un altre estudi doble cec de 2020 tenia com a objectiu validar un model d'inducció de PIH mitjançant l'aplicació d'àcid tricloroacètic (TCA), comparar-lo amb la PIH induïda per acne i validar l'efectivitat de Bakuchiol en la resolució d'aquesta. Així, a 20 subjectes de fototips IV a VI, amb historial de PIH després de resolució d'acne i tres pàpules o pústules acnèiques facials, se'ls va aplicar tòpicament Bakuchiol i vehicle sol, dos cops al dia durant 28 dies a la zona dels glutis tractada prèviament durant un mes amb TCA i a les lesions acnèiques facials. El grau de millora en

l'*Investigator global assesment* (IGA) va ser molt superior en el cas de Bakuchiol en comparació amb el vehicle i amb el control, encara que la diferència no era estadísticament significativa, i suggereixen que Bakuchiol pot disminuir la severitat de la PIH.¹⁶

Un altre estudi, del mateix any, va plantejar la hipòtesi que un crema amb Bakuchiol (UP256) podia ser eficaç front a les malalties associades a la hiperpigmentació postinflamatòria.¹⁷

L'estudi *in vitro* va revelar que la crema amb Bakuchiol, en un model de melanòcits humans epidèrmics, va disminuir la síntesi de melanina regulant l'expressió de proteïnes relacionades amb la melanogènesi, inclosa la tirosinasa. Així mateix, va inhibir la transferència de melanosomes als queratinòcits en disminuir la formació de dendrites en melanòcits mitjançant la regulació de les proteïnes. A més, va disminuir la hiperpigmentació *in vivo* en peix zebra i en un model 3D de teixit cutani reconstituït. Es va concloure que la crema UP256 inhibeix la síntesi de melanina i la formació de dendrites que condueixen a la inhibició de la melanogènesi.¹⁷

Aquests estudis suggereixen que Bakuchiol podria ser considerat com a teràpia per la PIH en pacients que no toleren els efectes secundaris dels retinoides tòpics.

ENVELLIMENT CUTANI

S'han dut a terme nombroses investigacions per avaluar l'interès de Bakuchiol enfront del envelliment cutani:

En un estudi de 2014, la semblant funcionalitat de Bakuchiol al retinol es va confirmar per a la regulació dels col·lagens tipus I i IV mitjançant la tècnica de *microarrays* d'ADN i per l'estimulació del col·lagen tipus III en un model de fibroblast madurs. A més, Bakuchiol es va formular en un producte acabat per a la cura de la pell i es va provar en un estudi clínic en 17 dones de 40 a 65 anys amb signes de fo-

toenvelliment, en aplicació facial dues vegades al dia. Els resultats van mostrar que, després de 12 setmanes de tractament, van millorar significativament les línies i arrugues, pigmentació, elasticitat, fermesa i reducció global en foto-dany, sense els efectes indesitjables de les teràpies amb retinol.⁶

En un altre estudi doble cec *in vivo* de 2019, a 44 pacients se'ls va demanar dividir-se en dos grups, un es va aplicar una crema amb 0,5% de Bakuchiol al dia i l'altre crema amb 0,5% de retinol, dues vegades al dia. Es van obtenir i analitzar fotografies d'alta resolució dels pacients a les 0, 4, 8 i 12 setmanes per avaluar la superfície de les arrugues. Els pacients també van completar preguntes d'avaluació de la tolerabilitat per revisar els efectes secundaris. Durant les visites d'estudi, un dermatòleg va avaluar clínicament les taques de pigmentació i l'envermelliment facial. Es va trobar que tant Bakuchiol com retinol van disminuir significativament la superfície de les arrugues, sense diferència estadística entre els dos compostos. Els usuaris de retinol van informar de més descamació i picor a la pell facial. L'estudi demostra que el Bakuchiol és comparable amb el retinol en la seva capacitat per millorar el fotoenvelliment i és millor tolerat que el retinol.¹¹

En un darrer estudi multidireccional d'Anita Bluemke et al. (figura 2), es van cultivar fibroblasts dèrmics humans (HDF) de múltiples donants i al medi de cultiu es va afegir retinol o Bakuchiol a una concentració final de 10 µM. Els nivells de factor de creixement de fibroblasts 7 (FGF7) es van mesurar mitjançant la tècnica ELISA. El tractament dels HDF amb Bakuchiol va augmentar de manera significativa els nivells de proteïna FGF7 en relació amb les cèl·lules control, mentre que els tractats amb retinol no mostraven cap efecte significatiu. En un altre cultiu de HDF suplementat amb retinol a concentració 10 µM o Bakuchiol a

concentració 1 µM, es van mesurar els nivells de proteïnes de col·lagen tipus I i VII (COL1A1 i COL7A1) mitjançant igualment la tècnica ELISA. Després del temps d'incubació, tots dos compostos van augmentar significativament els nivells d'ambdues proteïnes.¹²

A la mateixa investigació es va realitzar un estudi *ex vivo*, on a 31 dones entre 30 i 64 anys, se'ls va aplicar quatre àrees de la cara interna de l'avantbraç una formulació amb retinol al 0,15% , una altra amb Bakuchiol al 0,5% i a les dues àrees restants el vehicle. Després de 4 setmanes de dues aplicacions diàries de les formulacions a testar, es van aplicar ampolles de succió a cada àrea i es van quantificar els nivells de la proteïna Fibronectina (FN) – component de la matriu extracel·lular- en el líquid de les ampolles de succió, utilitzant un test ELISA. Les àrees tractades amb Bakuchiol van mostrar un augment estadísticament

significatiu dels nivells de FN, signe de regeneració epidèrmica, amb relació a àrees de control no tractades mentre que les àrees tractades amb retinol no van mostrar cap alteració significativa dels nivells de FN.¹²

La investigació es va completar amb un estudi *in vivo* en 34 dones de 39 a 66 anys, amb diversos tipus de pells, que es van aplicar durant 12 setmanes, dos cops al dia, crema amb 0,5% de Bakuchiol o vehicle sol, cadascú en un costat facial. Les pacients van realitzar una autoavaluació inicial de l'autopercepció de la joventut de la seva pell i la van repetir al final de l'estudi, on l'estat de l'àrea de la pell tractada amb Bakuchiol va ser percebuda com significativament millorada.¹²

ENVELLIMENT CUTANI EN PELL SENSIBLE

Els pacients amb pell sensible desitgen utilitzar cosmeceùtics an-

tienvelliment, però troben difícil combinar l'eficàcia dels retinoides amb la seva baixa tolerància donat que sovint experimenten pruíja, eritema i xerosis.

Així doncs, es va voler avaluar l'interès de Bakuchiol en aquests subjectes en un estudi de 2020 en 60 dones fototipus I a IV, de 40 i 65 anys, amb pell sensible (1/3 amb èczema/ dermatitis atòpica, 1/3 amb rosàcia i 1/3 amb intolerància a cosmètics) i signes de fotoenvelliment lleus a moderats-score 3 a 6 a la *Fitzpatrick wrinkles and elastosis scale* – les quals van fer servir durant quatre setmanes un netejador i un hidratant antienvelliment formulats amb Bakuchiol. Al final de l'estudi, l'investigador va trobar que els productes van ser molt ben tolerats així com una millora estadísticament molt significativa dels paràmetres clínics antienvelliment - suavitat visual i tàctil, claredat, lluminositat, aspecte general i antienvelliment global-. La mesura de la pèrdua d'aigua transepidermàtica- mitjançant evaporímetre- no va variar des del dia d'inici, indicatiu de l'absència de dany a la barrera cutània, i l'anàlisi per corneometria va mostrar un increment estadísticament significatiu del contingut d'humitat de la pell.¹¹

Bakuchiol, és doncs un actiu ben tolerat i efectiu antienvelliment en individus amb pell sensible.

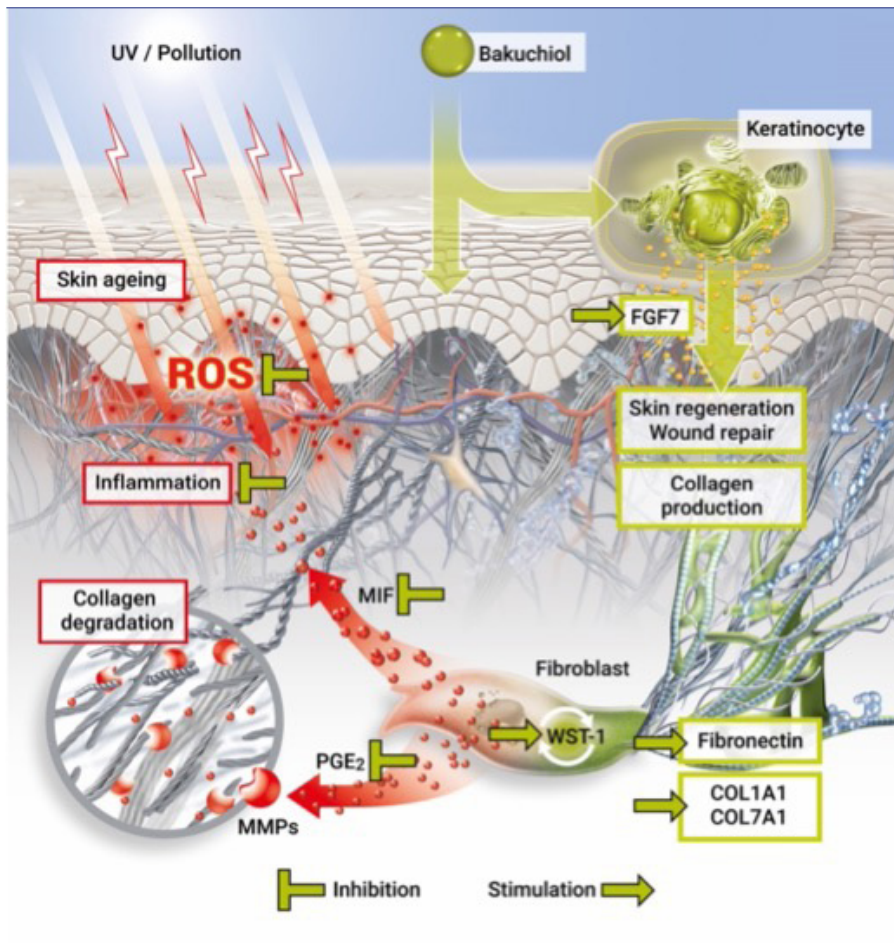
PSORIASI

La psoriasi es caracteritza per una alteració de l'homeòstasi epidèrmica provocada per citocines, que provoca un canvi de la diferenciació cel·lular fins a la hiperproliferació de queratinòcits i la inflamació.

Els retinoides tòpics són efectius per restaurar l'homeòstasi en condicions com la psoriasi de la pell, però els seus efectes adversos limiten el seguiment terapèutic dels pacients.¹⁸

Un estudi de 2017 va plantejar la hipòtesi que, donat que el salicilat de Bakuchiol (bakusylan) té una estructura completament diferent dels retinoides

FIGURA 2. accions antvelliment del BAKUCHIOL. Font: Anika Bluemke et al .2022.¹²



des existents, hi hauria almenys una disminució dels efectes adversos de retinoides com la tretinoïna, tazarotè i adapalè. Aquesta hipòtesi es va provar en cultius de queratinòcits i substituïts de pell epidèrmica, tractats ambdós amb citocines psoriàsiques, utilitzant tècniques de *microarrays* d'ADN i matrius de PCR personalitzades. El recompte microscòpic de cèl·lules afectades va mostrar que el bakusylan va inhibir el canvi induït per citocines en la morfologia dels queratinòcits en un 60%. La tècnica de *microarrays* d'ADN van revelar un efecte del salicilat de Bakuchiol semblant al dels retinoides. La funcionalitat del bakusylan en dessensibilització de citocines es va comparar també amb la de tres retinoides de prescripció (tretinoïna, tazarotè i adapalè), en substituïts de la pell psoriasiformes, usant matrius de PCR. Els resultats van mostrar que només bakusylan va modular favorablement

tres gens importants desregulats per citocines psoriasiformes.¹⁸

En un altre estudi *in vivo* de 2018, es van investigar alternatives a la fotoquimioteràpia amb PUVA. El psoralè predominant en aquestes teràpies és 8-metoxypsoralen (8-MOP) però efectes secundaris adversos, com ara eritema, prurïja o hiperpigmentació feien interessant trobar nous actius tòpics per fotoquimioteràpia en casos de psoriasis. Així, es van comparar cinc principis actius de la planta *P. Corylifolia* (de la qual s'extrau també 8-MOP) en fotoquimioteràpia, quant a absorció percutània, disminució de l'activitat antiproliferativa de queratinòcits i capacitat de millorar les lesions psoriàsiques en lesions *psoriasis-like* induïdes en ratolí per estimulació tòpica amb imiquimod. Bakuchiol, un dels actius investigats, malgrat la seva mínima absorció percutània que fa que es mantingui localitzat a la pell, dada

que el faria potencialment interessant per aplicació tòpica, només assoleix un moderat índex terapèutic, donats els seus baixos resultats quan a apoptosi de queratinòcits.¹⁹

Així doncs l'efectivitat de Bakuchiol enfront de Psoriasis no té encara dades prou concloents.

CONCLUSIONS

Encara queda molt per investigar sobre el potencial del Bakuchiol per maximitzar les seves aplicacions en dermatologia, però amb els estudis existents es pot concloure que Bakuchiol hauria de ser considerat com a teràpia per l'acne, la pigmentació postinflammatòria i l'envelliment cutani en pacients amb pell sensible.

Les evidències del Bakuchiol en psoriasis són més limitades i es requeririen més estudis *in vivo* per avaluar l'interès del seu ús en aquesta condició dermatològica. ■

Bibliografia

- Jonathan D. Greenzaid, Adam Friedman, Pooja Sodha. The use of Bakuchiol in dermatology: a review in vitro and in vivo evidence. *Journal in drugs in dermatology*. 2022 Jun; 21(6):624-629. Disponible a: doi: 10.36849/JDD.6740
- Bhupendra Koula, Pooja Taaka, Arvind Kumar et al. Genus Psoralea: A review of the traditional and modern uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology* 2019; (219) :201-226. Disponible a: doi: 10.1016/j.jep.2018.11.036
- Bhawna Chopra, Ashwani Kumar Dhingra, Kanaya Lal Dhar. Psoralea corylifolia L. (Buguchi)-Folklore to modern evidence: Review. *Fitoterapia*. 2013; oct (90); 44-56. Disponible a: doi: 10.1016/j.fitote.2013.06.016
- Adarsh Krishna, Baldev Edachery, Sunil Athalathil. Bakuchiol - a natural meroterpenoid: structure, isolation, synthesis and functionalization approaches. *RSC Advances*. 2022; 12; 8815-8832. Disponible a: doi: 10.1039/d1ra08771a
- Hirokyu Haraguchi, Junji Inoue et al. Inhibition of Mitochondrial Lipid Peroxidation of Bakuchiol, a Meroterpene from Psoralea Corylifolia. *Planta Med.* 2000 Aug; 66(6):569-571. Disponible a: doi: 10.1055/s-2000-8605
- R. K. Chaudhuri, K. Bojanowski. Bakuchiol: a retinol-like functional compound revealed by gene expression profiling and clinically proven to have anti-aging effects. *International Journal of Cosmetic Science*. 2014; 1-10. Disponible a: doi:10.1111/ics.12117
- Jordan V Wang, Elizabeth Schoenberg, Nazarin Saedi. Bakuchiol as a Trendy Ingredient in Skincare: Recent Evidence. *Skinmed*. 2019; 17(3):188-189.
- Zoe Diana Draelos, Hemali Gunt et al. Clinical Evaluation of a Nature-Based Bakuchiol Anti-Aging Moisturizer for Sensitive Skin. *Journal Drugs Dermatol*. 2020 Dec; 19(12):1181-1183. Disponible a: doi: 10.36849/JDD.2020.5522
- Harumi Katsura, Ryo-ichi Tsukiyama et al. In Vitro Antimicrobial Activities of Bakuchiol against Oral Microorganisms. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. 2001 Nov; 45 (11): 3009-3013. Disponible a: doi: 10.1128/AAC.45.11.3009-3013.2001
- Maria Luisa Ferrándiz I, Blanca Gil et al. Effect of bakuchiol on leukocyte functions and some inflammatory responses in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1996 Sep; 48(9):975-980. Disponible a: doi: 10.1111/j.2042-7158.1996.tb06016.x
- S. Dhaliwal, I. Rybak et al. Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing. *British Journal of Dermatology*. 2019; 180: 289-296. Disponible a: doi: 10.1111/bjd.16918
- Anika Bluemke, Annika P. Ring et al. Multidirectional activity of bakuchiol against cellular mechanisms of facial ageing - Experimental evidence for a holistic treatment approach. *International Journal of Cosmetic Science*. 2022; 44: 377-393. Disponible a: doi:10.1111/ics.12784
- Katarína Poláková, Aurélie Fauger et al. A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and manitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015; 8:187-191. Disponible a: doi: 10.2147/CCID.S81691
- Sandra Trompezinski, Sophie Weber et al. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and Propionibacterium acnes proliferation. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2016; 9 :233-239. Disponible a: doi: 10.2147/CCID.S110655
- Lidia Brownell, Susan Geen et al. A Clinical Study Evaluating the Efficacy of Topical Bakuchiol (UP256) Cream on Facial Acne. *J Drugs Dermatol*. 2021 Mar; 20(3):307-310. Disponible a: doi: 10.36849/JDD.5655
- Alexis B. Lyons, Indermeet Kohli et al. Trichloroacetic acid model to accurately capture the efficacy of treatments for postinflammatory hyperpigmentation. *Arch Dermatol Res*. 2020 Dec; 312(10):725-730. Disponible a: doi: 10.1007/s00403-020-02071-4
- Min Cheol Kang, Jae-Wook Lee et al. UP256 Inhibits Hyperpigmentation by Tyrosinase Expression/Dendrite Formation via Rho-Dependent Signaling and by Primary Cilium Formation in Melanocytes. *International Journal of molecular sciences*. 2020; 21, 5341. Disponible a: doi:10.3390/ijms21155341
- S. Ma, K. Gobis et al. Synthesis and activity of the salicylic acid ester of bakuchiol in psoriasis-surrogate keratinocytes and skin substitutes. *Clin Exp Dermatol*. 2017 April; 42(3): 251-260. Disponible a: doi:10.1111/ced.13024
- Ahmed Alalawi, Chi-Feng Hung et al. The active compounds derived from Psoralea corylifolia for photochemotherapy against psoriasis-like lesions: The relationship between structure and percutaneous absorption. *Eur J Pharm Science*. 2018 Nov; 124: 114-126. Disponible a: doi: 10.1016/j.ejps.2018.08.031

Hibisc (*Hibiscus Sabdariffa* L). Propietats antihipertensives del karkadé dels àrabs.

María José Alonso Osorio

Farmacèutica. Diplomada en Fitoteràpia.
Especialista en Farmàcia
Galènica i Industrial.
Membre fundador de la Societat
Espanyola de Fitoteràpia (SEFIT).

Paraules clau:

Hibiscus sabdariffa
Antihypertensive
Mechanism of action
Clinical studies
Reviews
Meta-analyses

INTRODUCCIÓ

L'hibisc (*Hibiscus sabdariffa* L) és un subarbust herbaci pertanyent a la família de les malvàcies, àmpliament cultivat a Àfrica, Sud-est Asiàtic i Sud-amèrica. La infusió de les seves flors (recollides en el període de fructificació), coneguda com a karkadé (als països àrabs), carcadé o rosa de Jamaica, entre altres noms, ha estat consumida durant segles, calenta o freda, pel seu agradable sabor i color, com a beguda agradable i tònica i amb fins medicinals. És una beguda molt consumida a tot l'Orient Mitjà, especialment a Egipte on es considera gairebé la beguda nacional i és oferta habitualment als visitants.

Tradicionalment, amb finalitats medicinals, aquestes infusions s'han utilitzat pels seus efectes diürètics, colerètics, febrífugs i hipotensors¹ i a Egipte per tractar malalties cardíques i nervioses²

L'antic ús medicinal d'aquesta planta ha cobrat l'interès de molts investigadors i en els darrers anys ha estat objecte d'investigacions que han donat lloc a diverses publicacions, on s'han identificat els compostos actius, els possibles mecanismes d'acció i les aplicacions de l'hibisc.

Els extractes d'hibisc han mostrat en estudis experimentals efecte antibacterià, antioxidant, nefroprotector i hepatoprotector, renal/diürètic, efectes sobre el metabolisme dels lípids, efectes antidiabètics i antihipertensius, entre d'altres².

Una de les activitats més estudiades en els àmbits experimental i clínic ha estat el seu estès ús tradicional com a

antihipertensiu i sobre això centrarem aquest article.

MÈTODE

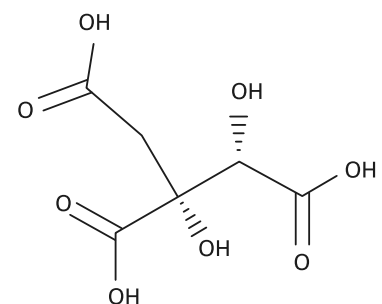
Per elaborar aquest article s'ha fet una cerca a PubMed, Academia.Edu i Google Scholar, utilitzant i creuant les paraules: *Hibiscus sabdariffa*, *antihypertensive*, *arterial hypertension*, *mechanism of action*, *clinical trials*. S'han exclòs els articles dels quals només se'n podia obtenir el resum.

RESULTATS

DESCRIPCIÓ BREU DE LA PLANTA

Hibiscus sabdariffa L., és un subarbust de base llenyosa que pertany a la família de les Malvaceae. Arriba a una alçada de 2 a 2,5 m. Les tiges són vermelles, cilíndriques i llises i sobre elles es disposen, de forma alterna, les fulles que tenen entre 3 i 5 lòbuls palmejats profunds i mesuren entre 8 i 15 cm de llarg. Les flors són axil·lars o terminals i de 8 a 10 cm de diàmetre, de color blanc, groc pàl·lid o rosat, amb una taca vermell fosc a la base de cada pètal, i

Figura 1. Àcid hibiscic



tenen un calze carnós i robust a la base, d'1 a 2 cm d'amplada, que creix de 3 a 3,5 cm, carnós i de color vermell brillant a mesura que madura el fruit (Fig. 1 i 2).

Part utilitzada

Segons la Farmacopea Europea, la droga o substància vegetal consisteix en la flor (calzes i epicàlisses) recol·lectada en el període de fructificació, dessecada, sencera o fragmentada, amb un contingut mínim de 13,5% d'àcids, expressats com a àcid cítric, respecte a la droga seca³.

Composició química^{2,4}

Els principals constituents d'*H. sabdariffa* són: àcids orgànics (15-30%), principalment àcid cítric, màlic, tartàric i àcid hibiscic (lactona de l'àcid (+)-alohidroxíctric), àcid propi de l'hibisc; antocianines (3-O-sambubiosil-delfinidina (hibiscina), 3-O-glucosil-delfinidina, delfinidina, 3-O-sambubiosil-cianidina i 3-O-β-D-glucopiranosil-cianidina) responsables del seu color vermell; flavonoides (quercetina, miricetina, hibiscetina, hibiscitrina i 3-O-glucosil-gosipetina), àcids fenols (àcids proto-

catèquic, o-cumàric, p-cumàric i ferúlic) i polisacàrids.

ACCIÓ ANTIHIPERTENSIVA

Un dels usos medicinals tradicionals de la infusió d'hibisc a les diferents zones geogràfiques, ha estat pel seu efecte diürètic i hipertensiu. Diversos estudis *in vitro* i *in vivo* han demostrat que l'extracte dels calzes té un efecte reductor tant de la pressió sistòlica com de la diastòlica, disminuint la freqüència cardíaca i actuant com a vasodilatador^{1,2}. Diversos estudis realitzats en pacients prehipertensos i hipertensos en diferents etapes de la hipertensió, incloses les etapes 1 i 2, semblen confirmar aquests efectes. Tot i això, el mecanisme d'acció antihipertensiva de l'hibisc encara està sota investigació^{1,2}.

Possibles mecanismes d'acció de l'efecte antihipertensiu

Els estudis realitzats fins ara mostren que l'hibisc podria actuar mitjançant diferents mecanismes: per la seva activitat vasodilatadora,

efecte diürètic i inhibidor de l'ECA, principalment^{1,2}. Altres mecanismes proposats han estat mecanismes similars a l'acetilcolina i similars a la histamina, i reducció de la distància de difusió entre capil·lars i miòcits, així com formació de nous vasos. A més, hibisc va mostrar activitat antiplaquetària però no trombolítica *in vitro*².

Activitat vasodilatadora^{1,2,5}. L'efecte vasorelaxant podria ser parcialment independent de l'endoteli i possiblement intervingut per l'acció dependent de l'òxid nítric derivat de l'endoteli (EDNO).

El component vasodilatador dependent de l'endoteli resulta de l'activació de la via relaxant de l'òxid nítric/cGMP derivat de l'endoteli, que inclou l'alliberament i la síntesi d'òxid nítric derivat de l'endoteli, efecte que es va estudiar utilitzant com a bloquejador de l'àcid nítric, nitro-L-arginina metil ester. Un altre efecte de l'hibisc a la via vasorelaxant de l'òxid nítric derivat de l'endoteli, seria la seva capacitat per induir la vasorelaxació en augmentar els nivells de cGMP al múscul llis vascular.

Taula 1. Relació assaigs clínics amb preparacions aquoses d'*Hibiscus sabdariffa* L. pel tractament de la hipertensió.

Autor principal i publicació	Tipus d'estudi	Núm. de pacients (p) i tractament	Resultats/Conclusions
Haji Faraji M et al. ¹ <i>J Ethnopharmacol.</i> 1999 Jun; 65 ³	Estudi experimental, per avaluar l'efecte de la infusió d'hibisc sobre la hipertensió essencial. Seqüencial, aleatoritzat, amb grup control. Duració: 15 dies.	N total = 54 pacients amb hipertensió moderada Grup experimental: Una setmana després de la suspensió dels fàrmacs antihipertensius, una infusió de 2 cullerades d'herba en un got d'aigua, 1 hora abans de prendre la tensió.	Reducció de la pressió arterial (sistòlica de l'11,2% i diastòlica del 10,7%) en 12 dies després de l'inici del tractament i quan es va interrompre el tractament, després de tres dies la pressió arterial sistòlica i diastòlica es va elevar en un 5,6% i un 6,2% respectivament.
Herrera-Arellano, A et al ² <i>Phytomedicine</i> , 11 (5), 375-382 (2004)	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, controlat amb captopril, en pacients hipertensos. Duració: 4 setmanes	N total = 75 pacients amb hipertensió lleu a moderada sense tractament 1 mes abans. Una infusió preparada amb 10 g de calze sec de <i>H. sabdariffa</i> en 0,5 l d'aigua (9,6 mg de contingut d'antocianins), diàriament abans de l'esmorzar, o Captopril 25 mg dues vegades al dia.	Al final de l'estudi, no hi va haver diferències significatives entre la PA detectada en ambdós grups de tractament (ANOVA p > 0,25).
Herrera-Arellano, A et al ³ <i>Planta Medica</i> , 73 ¹ , 6-12 (2007)	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, controlat amb Lisinopril Duració: 4 setmanes	N total = 171 pacients 1 sobre d'extracte sec de calzes d'hibisc (HS) estandarditzat a 250 mg d'antocianines, dissolt en 250 ml d'aigua 1 cop al dia, o 10 mg de Lisinopril aromatitzat i pintat artificialment i en un vehicle apropiat per simular exactament la preparació experimental.	L'extracte de HS va reduir la pressió arterial (PA), però la magnitud de l'efecte va ser menor en comparació del pacient tractat amb 10 mg de lisinopril, conclouent que l'HS exercia un important efecte antihipertensiu amb un ampli marge de tolerabilitat i seguretat.
Mckay, D. L et al. ⁴ <i>J. Nutr.</i> 109 (2009) 298-303	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo. Duració: 6 setmanes	N total = 65 adults prehipertensos i lleument hipertensos (de 30 a 70 anys), que no van prendre medicaments per baixar la pressió arterial durant 6 setmanes. 3 tasses al dia d'una infusió d'1,25 g de <i>H. Sabdariffa</i> per 240 ml d'aigua o placebo (beguda aromatitzada i acolorida artificialment similar a la infusió d'hibisc)	A les 6 setmanes, la infusió d'hibisc va reduir la PA sistòlica (SBP) en comparació amb el placebo (-7,2 ± 11,4 vs. -1,3 ± 10,0 mm Hg; P = 0,030). La PA diastòlica també va ser més baixa, tot i que aquest canvi no assoleix la significació davant del placebo [-3,1 ± 7,0 vs. -0,5 ± 7,5 mm Hg; P = 0,160]

El component independent de l'endoteli podria ser degut a la inhibició de l'entrada de Ca^{2+} . Estudis en rates han mostrat que té un efecte inhibidor de l'entrada de Ca^{2+} , que bloqueja la vasoconstricció de l'anell aòrtic toràcic, sigui induïda per K^{+} alt o per fenilefrina.

El component vasodilatador dependent de l'endoteli resulta de l'activació de la via relaxant de l'òxid nítric/cGMP derivat de l'endoteli, mentre que el component independent de l'endoteli podria ser degut a la inhibició de l'entrada de Ca^{2+} . A més, Hs va mostrar activitat antiplaquetària però no trombolítica *in vitro*. Un estudi *in vivo* va informar que malgrat l'efecte beneficiós com a antihipertensiu, Hs podria produir efectes indesitjables sobre l'activitat gonadal.

Efecte diürètic^{1,2}. En estudis realitzats en teixit renal, s'ha demostrat que hibisc té un efecte diürètic, natriurètic i estalviador de K^{+} ; aquest efecte es relaciona amb l'efecte provat *in vitro* amb quercetina, un dels principals glucòsids que conté *H. sadariffa*, que va disminuir significativament l'expressió d'aENac (canal de sodi endotelial) en un model de cultiu de cèl·lules epitelials induïda a través de la hipotonicitat de Na^{+} a les cèl·lules renals, cosa que estimula la reabsorció de Na^{+} que condueix a una disminució de la concentració de Cl^{-} intracel·lular.

Inhibidor de l'ECA^{1,2,5}. El sistema renina angiotensina aldosterona (SAAR) és crucial en el manteniment de la pressió arterial. En aquest sistema participa com

a corregulador l'enzim convertidor d'angiotensina 2 (ACE2), una metalopeptidasa de Zn^{2+} , la principal funció de la qual és hidrolitzar l'angiotensina II per generar angiotensina 1-7, que actua sobre els receptors MAS induint vasodilatació. Utilitza Zn^{2+} i Cl^{-} com a cofactors. El lloc actiu consta de tres parts: unió de zinc, una butxaca que conté una cadena lateral hidròfoba de residus d'aminoàcids C-terminals i una funcionalitat d'unió a carboxilat. Les dues antocianines més abundants a *Hibiscus sabdariffa*, cianidina-3-O-sambubiòsids i delphinidina-3-O-sambubiosid, es consideren responsables de l'activitat d'inhibició de l'ECA, per a això hi ha dues hipòtesis diferents: quelar l'ió zinc al lloc actiu de l'ECA i formació de ponts d'hidrogen entre l'inhibidor i l'aminoàcid del lloc actiu.

Ojeda et al. (2010)⁶ van demostrar que els compostos inhibidors de l'ECA presents als calzes d'*Hibiscus sabdariffa* són les dues antocianines més abundants, delphinidin-3-O-sambubiosido i cianidin-3-O-sambubiosido i indiquen que probablement, hibisc actua també com a antagonista de l'aldosterona complementant l'efecte inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina (ECA), ja que l'angiotensina I es converteix en angiotensina II per l'enzim ACE. Aquesta angiotensina II és un vasoconstrictor potent i també estimula la secreció d'aldosterona. Es va confirmar també que la fracció rica en antocianines (delphinidin-3-O-sambubio-

sides i cianidin-3-O-sambubiosides) inhibeix l'activitat enzimàtica en competir amb el lloc actiu de manera dependent de la dosi (Herrera-Arellano et al., 2007⁷; Ojeda et al., 2010⁶).

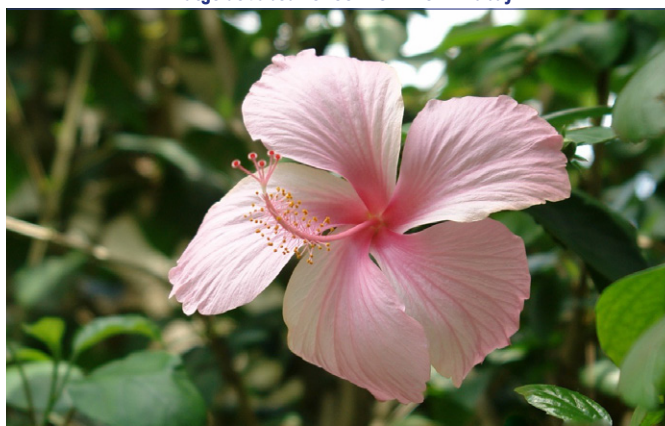
A més, una revisió d'estudis en animals i humans sobre l'efecte d'hibisc en el tractament de la hipertensió i la hiperlipidèmia va concloure que té un gran potencial per reduir els factors de risc associats a malalties cardiovasculars i justifica més estudis (Hopkins et al 2013)⁸.

Estudis clínics en humans

Diversos estudis han avaluat l'efecte de preparacions aquoses de *H. sabdariffa* sobre la hipertensió arterial, i han trobat reduccions tant de la pressió arterial sistòlica com de la diastòlica, en pacients afectes d'HA moderada en més del 10%. Així mateix, s'han efectuat assaigs davant hipotensors com captopril (25 mg) i lisinopril (10 mg), encara que l'efecte davant lisinopril va ser comparativament menor⁵. Els principals estudis que aporten aquestes dades es relacionen a la **taula 1**.

Altres autors van verificar l'efectivitat del compost polifenòlic de calzes d'*Hibiscus sabdariffa* en el maneig de la hipertensió, en pacients amb síndrome metabòlica i en rates espontàniament hipertenses. Es va utilitzar la dosi de 125 mg/kg/dia per a pacients amb síndrome metabòlica per un període de 4 setmanes, i una dosi de 125 o 60 mg/kg en dosi única o diària

Imatge 1. Flor de hibisc (*Hibiscus sabdariffa* L).
Imatge de Jabea TONGO ETONDE en Pixabay



Imatge 2. Hibisc. Fruit madur. Imagen de Robert Lens en Pixabay



durant 1 setmana, trobant millora del metabolisme, activitats antiinflamatòries i antioxidants i reducció significativa de la pressió arterial tant en humans com en rates. Els autors assenyalen la importància dels efectes antioxidants, antiinflamatoris i dependents de l'endoteli per explicar les accions beneficioses, ja que els polifenols van induir una resposta endotelial favorable a tenir en compte en el maneig dels riscs cardiovasculars metabòlics (Joven et al. 2014)⁹.

Així mateix, es van observar efectes similars en la disminució de les pressions arterials sistòlica i diastòlica en individus diabètics tipus II lleument hipertensos en prendre hibisc durant 4 setmanes (tres cops al dia, 2 h després de cada àpat) (Mozaffari-Khosravi et al., 2013)¹⁰. Els autors també van concloure que això podria ser útil per prevenir la progressió a una hipertensió moderada o més greu, cosa que podria disminuir els casos de malaltia cardiovascular.

Pel que fa a la dosificació, és difícil definir la recomanació de dosificació a causa de l'heterogeneïtat en els estudis que utilitzen diferents mètodes d'extrac-

ció i productes. La dosi més clara és la que es fa servir en infusió en què diversos estudis coincideixen: 1,25 g de calzes en 240 ml aigua (Joven et al. 2013⁹ y McKay et al 2009¹¹)

Els estudis van confirmar que el consum d'hibisc és segur a les dosis emprades sense cap efecte advers sobre el fetge o el ronyó.

Una revisió Cochrane (Pattanittum et al 2021)¹², conclou que l'evidència actual és insuficient per determinar l'efectivitat de *H. sabdariffa* per controlar o reduir la pressió arterial en persones amb hipertensió a causa de les limitacions metodològiques, la imprecisió i les mesures indirectes d'alguns dels assaigs, que van incloure una quantitat petita de participants, per la qual cosa els autors entenen que calen més estudis amb diferents tipus de participants i maneres de prendre hibisc (presentacions, quantitats i moment del dia, durada de l'ús).

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Tot i que l'ús tradicional d'*H. sabdariffa*, com a antihipertensiu és molt antic,

només fa relativament poc temps que els investigadors han començat a explorar l'eficàcia i els mecanismes pels quals actua. S'han fet estudis del seu ús en hipertensos lleus a moderats i s'ha estudiat i comparat amb inhibidors de l'ECA. A més, s'ha demostrat que el seu ric contingut en antocianines explica el potent efecte antioxidant i antiinflamatori, cosa que, unida als efectes diürètics i activitat sobre l'endoteli de la infusió i extractes, i a l'efecte inhibidor de l'ECA, atribuït a les dues antocianines més abundants, delphinidin-3-O-sambubiosido i cyanidin-3-O-sambubiosido, contribueix a la seva capacitat per funcionar com a antihipertensiu.

No obstant això, atesa l'heterogeneïtat dels estudis en humans i els productes emprats en aquests, que no sempre estan ben definits, caldria una investigació addicional per establir una estratègia terapèutica eficaç i segura en la hipertensió, amb estudis en més àmplia població i amb productes ben definits que n'assegurin la qualitat, que és base de l'eficàcia i la seguretat dels productes a base de plantes d'ús medicinal. ■

Bibliografia

1. Amos A, Khiatah B. Mechanisms of Action of Nutritionally Rich Hibiscus sabdariffa's Therapeutic Uses in Major Common Chronic Diseases: A Literature Review. *J Am Nutr Assoc.* 2022 Jan;41(1):116-124. doi: 10.1080/07315724.2020.1848662. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507846.
2. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. Hibiscus sabdariffa L. - a phytochemical and pharmacological review. *Food Chem.* 2014 Dec 15;165:424-43. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.05.002. Epub 2014 May 27. PMID: 25038696.
3. Farmacopea Europea, 9a edició: publicada en julio de 2016, válida desde el 1 de enero de 2017
4. Cañigual S, Vanaclocha B. Monografía de Prímula [Internet]. *fitoterapia.net.* 2021 [citado 21 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/index.html>
5. Riaz G, Chopra R. A review on phytochemistry and therapeutic uses of Hibiscus sabdariffa L. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jun; 102:575-586. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.023. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29597091
6. Ojeda, D., Jiménez-Ferrer, E., Zamilpa, A., Herrera-Arellano, A., Tortoriello, J., & Alvarez, L. (2010). Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from Hibiscus sabdariffa. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(1), 7-10. doi:10.1016/j.jep.2009.09.05
7. Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Avila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, Román-Ramos R, Ponce-Monter H, Tortoriello J. Clinical

- effects produced by a standardized herbal medicinal product of Hibiscus sabdariffa on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Med.* 2007 Jan; 73(1):6-12. doi: 10.1055/s-2006-957065. PMID: 17315307.
8. Hopkins AL, Lamm MG, Funk JL, Ritenbaugh C. Hibiscus sabdariffa L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: a comprehensive review of animal and human studies. *Fitoterapia.* 2013 Mar; 85:84-94. doi: 10.1016/j.fitote.2013.01.003. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23333908; PMCID: PMC3593772.
9. Joven J, March I, Espinel E, Fernández-Arroyo S, Rodríguez-Gallego E, Aragonès G, Beltrán-Debón R, Alonso-Villaverde C, Rios L, Martín-Paredero V, Menendez JA, Micol V, Segura-Carretero A, Camps J. Hibiscus sabdariffa extract lowers blood pressure and improves endothelial function. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Jun;58(6):1374-8. doi: 10.1002/mnfr.201300774. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24668839.
10. Mozaffari-Khosravi, H., Ahadi, Z., & Barzegar, K. (2013). The effect of green tea and sour tea on blood pressure of patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Journal of Dietary Supplements*, 10(2), 105-115
11. D.L. McKay, C.-Y.O. Chen, E. Saltzman, J.B. Blumberg, Hibiscus sabdariffa L. tea (Tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mild hypertensive adults¹⁻⁴. *J. Nutr.* 109 (2009) 298-303.
12. Pattanittum P, Ngamjarus C, Buttramee F, Sombonporn C. Roselle for hypertension in adults. *Cochrane Database*

of Systematic Reviews 2021, Issue 11. Art. No.: CD007894. DOI: 10.1002/14651858.CD007894.pub3.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES DE LA Taula 1.

1. Haji Faraji M, Haji Tarkhani A. The effect of sour tea (Hibiscus sabdariffa) on essential hypertension. *J Ethnopharmacol.* 1999 Jun;65(3):231-6. doi: 10.1016/s0378-8741(98)00157-3. PMID: 10404421.
2. Herrera-Arellano, A., Flores-Romero, S., Chávez-Soto, M. A., & Tortoriello, J. (2004). Effectiveness and tolerability of a standardized extract from Hibiscus sabdariffa in patients with mild to moderate hypertension: A controlled and randomized clinical trial. *Phytomedicine*, 11(5), 375-382.
3. Herrera-Arellano, A., Miranda-Sanchez, J., Avila-Castro, P., Herrera-Alvarez, S., Jimenez-Ferrer, J. E., Zamilpa, A., et al. (2007). Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of Hibiscus sabdariffa on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Medica*, 73(1), 6-12.
4. McKay, D.L., Chen, C.-Y.O., Saltzman E., Blumberg, J.B. Hibiscus sabdariffa L. tea (Tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mild hypertensive adults. *J. Nutr.* 109 (2009) 298-303

Joan Surroca Viñeta (AMER, 1851- BADALONA, 1928)

EL PERSONATGE

Fill d'una família de comerciants de grans i llavors, que també tenien un estanc on venien tabac i sal. Va estudiar al Seminari de Girona i després Farmàcia a la Universitat de Barcelona. L'abril de 1886 es va casar amb Carme Caritg Argemí, filla d'un exalcalde de Badalona. Va ser un membre actiu de la vida social de Badalona, ocupant els càrrecs de fiscal suplent del Jutjat Municipal, i Jutge Municipal des de 1887 fins a 1891. Fou el primer de la nissaga de farmacèutics Surroca de Badalona formada pel seu fill Joan Surroca Caritg, el net Joan Surroca Coret i la besneta Sara Torras Surroca.

EL FARMACÈUTIC

Ja durant la carrera, va fer de macip a la farmàcia de l'Hospital de la Santa Creu. Obtingué el títol de llicenciat el 1877 i l'any següent obrí una oficina de farmàcia a Badalona al carrer del Mar 57. En aquesta època tenia la farmàcia oberta fins a les onze de la nit, tal com havia vist fer a la seva família a la botiga-estanc que tenien a Amer. El 1881 va traslladar la farmàcia al número 46 del mateix carrer i posteriorment, va comprar una masia amb un gran hort també al carrer del Mar, va fer construir un edifici alineat a la rasant del carrer, però no hi va traslladar la farmàcia fins al 1905. El 1892 va fer edificar un annex a la farmàcia, destinat a laboratori, lloc on fabricava els específics.

LA INNOVACIÓ

L'esperit innovador el va portar al 1884 a instal·lar la primera màquina per fer gel a Badalona, ja que considerava que era un element higiènic bàsic per alleugerir contusions del cos i cohibir malalties, com ara la sortida de sang per la boca a conseqüència d'úlcers a l'estómac. Amb aquesta màquina també es feia l'aigua frappe amb gel que el servei de les famílies benestants anava a buscar a l'hora de dinar de cada dia, ja que els diumenges, com que ja hi havia gel als cafès, només servien el producte per prescripció facultativa.

Va investigar, elaborar i comercialitzar diverses especialitats farmacèutiques, la



més destacada va ser l'Antidiabetis Surroca, un antidiabètic oral que es va comercialitzar a Europa, Amèrica i les Filipines durant quaranta anys. L'èxit d'aquest fàrmac li va donar tal prestigi que el van nomenar membre de la Société Scientifique Européenne de Bruxelles el 1890. Tenia tant de coneixement de la diabetis que li enviaven orines per analitzar i només amb l'olor ja sabia si el malalt tenia sucre.

Segons l'anunci publicat a la premsa badalonina els preparats que van guanyar la medalla d'or de l'Exposició Universal de Barcelona del 1888 són: Solución de fluoruro fosfato y carbonato de cal por el ácido carbónico; l'Albumina Restauradora, reconstituent fet amb clara d'ou, del qual es conserva a la farmàcia la patent del Ministeri de Foment de 1899, el Jarabe de Fosfato de Cal Gelatinoso, reforçant amb calç, el Jarabe de Rábanos lodado, per tractar el goll, i el Vino de Peptona Pépsica, digestiu. Altres elaboracions més comunes eren l'Aigua de Roses per les inflamacions del nas, llavis i ulls, l'Aigua Naf, un destil·lat pel mareig a base de flor de tarongina i el Jarabe de las cinco raices, aperitiu.

PER SABER-NE MÉS

Gurri Costa, E., *Torras Surroca, S. (2003). Farmàcia Surroca, 125 anys al seu servei. Carrer dels Arbres. Museu de Badalona (14): 65-72.*

Oficina de Farmàcia de Surroca (1884). El Eco de Badalona. 2 de Agosto de 1884. VII (31):1.

Cesca Niubó i Prats. SCHF.

Josefa Barba Gosé (BARCELONA, 1904 - FILADÈLFIA, 2000)

EL PERSONATGE

Josefa Barba Gosé, va néixer a Catalunya però va viure molts anys exiliada als Estats Units, sota el nom de J. B. Flexner, degut al seu matrimoni amb el neurofisiòleg nord-americà Louis B. Flexner (1902-1996).

LA FARMACÈUTICA

Josefa Barba, va estudiar a Barcelona tant el batxillerat com llicenciatura en farmàcia, que va terminar l'any 1926 amb excel·lents qualificacions, i, simultàniament, va cursar i finalitzar la carrera de dret. Després va obtenir també el títol de doctora en farmàcia a la Universitat Central de Madrid amb la tesi *Contribución al estudio farmacológico de la efedrina* que es va publicar l'any 1930. El seu expedient mostra com va desenvolupar una trajectòria científica de primer ordre i molt internacionalitzada, gràcies a les beques que va rebre de la Junta para la Ampliación de Estudios i la Fundació Patxot. Va ser deixeble de August Pi i Sunyer (1879-1965) a l'Institut de Fisiologia de Barcelona on va col·laborar com a investigadora (1928) i també va treballar a la Pharmaceutical Society de Gran Bretanya (1929) i va fer estades de recerca a la Johns Hopkins University (1930-1938) on va conèixer al seu futur marit. Entre 1932 i 1936 va treballar a la Universitat de Barcelona i, al inici de la guerra, va col·laborar a un hospital d'urgències fins que va exiliar-se al continent americà.

LA INNOVACIÓ

Als Estats Units va desenvolupar una intensa trajectòria científica i va arribar a naturalitzar-se com a ciutadana d'aquest país l'any 1941. Va començar treballant conjuntament amb el seu marit, entre 1938 i 1942, a la Johns Hopkins Medical School i el Carnegie Institution de Washington. També va investigar amb altres prestigiosos científics de la Johns Hopkins Medical School i el Poliomyelitis Research Center de Baltimore (entre 1944 i 1946). A la dècada de 1950 va consolidar la seua carrera a la University of Pennsylvania School of Medicine on es va especialitzar el problemes relacionats amb la memòria fins que va ser nomenada Emeritus Research Associate (entre 1967 i 1996).



Josefa i Louis Flexner passejant per Barcelona (1958) (Martínez Vidal, 2015)

Josefa Barba estava totalment integrada en les xarxes acadèmiques dels EUA. Algunes cartes felicitaven ambdós pels seus articles publicats a revistes d'universitats com la Yale University i diferents prestigiosos professors dels Estats Units també els van escriure per donar-les l'enhonorabona per l'article publicat l'any 1991 al Institute on Aging Newsletter. En aquest cas també es congratulaven de "learning both of your names in their magnificent entirety" i donaren a tots dos l'enhonorabona. Altres documents aclareixen també com Josefa Barba va gestionar el llegat científic construït conjuntament durant el seu matrimoni. La documentació conservada mostra no només com Barba va donar compte de la evolució de la colònia de ratolins de laboratori creada l'any 1960, sinó també com, a la mort de Louis Flexner, Barba va aconseguir revitalitzar aquesta colònia i transmetre-la a altres grups de treball interessats en mantindre-la per a noves investigacions experimentals. ■

PER SABER-NE MÉS

Martínez Vidal, À., *Pons Barrachina, E. El personatge: dues vides, un objectiu. Treballs de la Societat Catalana de Biologia. 2015; 66: 80-1.*

Les dues vides científiques de Josefa Barba. (documental). SCHCT. Disponible a: <https://vimeo.com/107610082>

Ignacio Suay-Matallana. IILP-Universitat de València



cofb.org