

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 77 N° 2 SEGON QUADRIMESTRE 2019

BEQUES COL·LEGIALS

**Psoriasi: Tractament
biològic i efecte en el
sistema immunològic**

BEQUES COL·LEGIALS

**Fibrosi Quística:
paper del bicarbonat
nebulitzat**

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

**Complements
alimentosos: feble
eficàcia en el sobrepès**

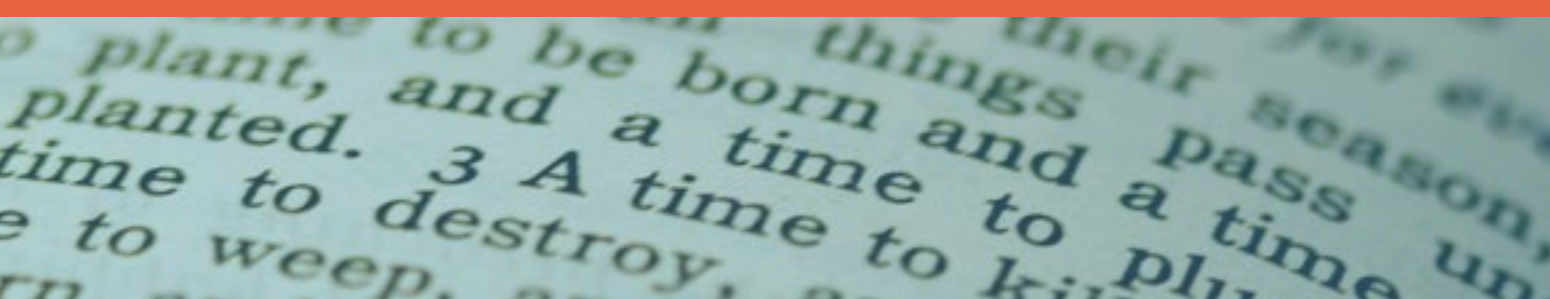


Participa!

Convocatòria del **premi** al **millor article publicat** a la **CIRCULAR FARMACÈUTICA** durant el 2019

Els treballs publicats a l'edició de la revista **Circular Farmacèutica** del 2019, d'autors col·legiats al COF de Barcelona podran optar al premi, que convoca **anualment** el Col·legi, sempre que compleixi els requisits previstos a les bases del concurs.

En cas que l'autor de l'article publicat desitgi participar en el concurs, pot sol·licitar-ho expressament emplenant i seguint les instruccions del següent **formulari**.





Editorial T. Casasín	4
Farmassistència	
HIPERTENSIO ARTERIAL A LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA. FEM-HO BÉ G. Bagaría	5
Beques Col·legials	
EFFECTE DEL TRACTAMENT BIOLÒGIC AMB ANTI-CITOCINES INFLAMATÒRIES EN EL SISTEMA IMMUNOLÒGIC DEL PACIENT PSORIÀSIC J. Climent, J. Notario, F. Morandeira, V. Mas, N. Padullés, M. Colls, C. Soler, J. Bas	7
BICARBONAT NEBULITZAT, UNA DE LES PECES QUE FALTAVA PER EVITAR LES INFECCIONS EN FIBROSI QUÍSTICA N. Rudi, A. Vazquez, A. Estefanell, M.Q. Gorgas	17
El CIM informa	
RESUM BIBLIOGRÀFIC PER A L'OFICINA DE FARMÀCIA A. Ramírez, M. Bosque-Garcia	27
Casos Clínics	
FEOCROMOCITOMA: TEMPESTA DE CATECOLAMINES L. Borràs, G. Puig	31
TRACTAMENT DE LA LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA CRÒNICA (LLC) DES DE LA FARMÀCIA HOSPITALÀRIA F.J. Parada, L. Vázquez Valero	37
Alimentació i nutrició	
COMPLEMENTES ALIMENTOSOS I SOBREPÈS T. Cayuela, E. Hortas, J. Abizanda, A. Bach-Faig	41
DEPLECCIÓ DE NUTRIENTS A CAUSA DE TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS CRÒNICS INDICATS EN PATOLOGIA CARDIOVASCULAR G. Rodríguez, A. Ramírez, M. Blanco	51
Plantes medicinals	
RODIOLO: L'ARREL QUE VA SORGIR DEL FRED M. J. Alonso	55
Salut Pública	
LA GRIP ESPANYOLA A CATALUNYA: UN PUNT D'INFLEXIÓ EN LA PROFESSIÓ FARMACÈUTICA F. Parrilla	59
EI BROT DE LISTERIA MONOCYTOGENES A ESPAÑA, L'ESTIU DEL 2019 F. Parrilla	70
Farmacèutics Innovadors J. Boatella, C. Blanché	81
Vademecum Cultural M. Ramoneda	82

Vol. 77, núm. 2, maig-agost 2019

Director i Director científic: Tomás Casasín Edo. **Comitè editorial:** Anna Bach Faig, Guillermo Bagaria de Casanova, Josep Manel Llop Talaverón, Cristina Roure Nuez, Roser Vallès Fernández, María Perelló Casadó, Laura Diego. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Comitè editorial:** Maribel Cortés Mor. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. c/Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. 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 num. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q08660021.

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

El Col·legi és propietari del software 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

T. Casasín

Un dels problemes que a hores d'ara afecta tots els usuaris del sistema sanitari com pacient, farmacèutic, metge, indústria farmacèutica i ministeri de salut, és la falta de proveïment de medicaments.

La indústria farmacèutica reconeix que a Espanya hi ha problemes puntuals de subministrament i si bé aquesta situació encara no és un problema de salut pública en la majoria de casos, sí que és una situació complicada per als usuaris i per als farmacèutics assistencials, siguin comunitaris o d'hospital.

En el 80% de casos, els farmacèutics tenen l'alternativa d'oferir el mateix medicament d'un altre fabricant, en un 6% poden derivar al metge i queda un 14% en què s'ha d'anar a parar al sistema més complex del medicament estranger, tal com explica Vicent Colomer, secretari del Col·legi de Farmacèutics de València.

Les causes d'aquest problema en alguns medicaments són diverses. La principal són la provisió d'estocs que fan els fabricants perquè els preus estan molt ajustats, sobretot a Espanya, que és el país d'Europa amb els medicaments més econòmics. També es produeixen per un excés puntual de consum o per escassetat de matèries primeres. A més, quan el medicament afectat és un producte no substituïble com últimament ha estat el cas de la flecaïnida i de molts d'altres, la situació és complicada molt més perquè és impossible fer substitucions a la farmàcia comunitària.

Actualment, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) té registrats 397 casos actius de falta de subministrament. La legislació obliga les companyies proveïdores a informar l'autoritat competent quan es produeix el problema i quina és l'alternativa per solucionar aquesta mancança. Abans que l'Agència hagi tingut temps de demanar l'autorització per importar el medicament, el pacient ja ha passat per moltes farmàcies i acaba a la farmàcia d'hospital per trobar una solució.

Demaneu a les autoritats sanitàries, autonòmiques i estatals, i a la indústria farmacèutica, que millorin la situació actual d'accessibilitat als medicaments per l'afectació important que té en el sistema sanitari i pel perill que representa per a l'adherència i el tractament del pacient.

FARMASSITÈNCIA

Hipertensió arterial a la farmàcia comunitària. Fem-ho bé

G. Bagaria, farmacèutic comunitari, vicetresorer del COFB i responsable d'atenció farmacèutica.

Antecedents

L'OMS defineix la hipertensió arterial com "un trastorn en el qual els vasos sanguinis suporten persistentment una pressió alta", la concreció d'aquesta definició ha estat font de debat i de revisió permanent de la comunitat científica. En aquest moment, les guies europees divideixen la tensió arterial amb la classificació següent:

Taula 1. Classificació TA i graus HTA. Font, Guia HTA en la farmàcia comunitària del CCCF adaptat de la Guia europea per al tractament de la hipertensió arterial. ESC/ESH				
Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)	Intervenció farmacèutica
Òptima	<120	i	<80	Cribatge periòdic d'HTA com a mínim: -Cada 5 anys entre 14-40 anys. -Cada 2 anys en majors de 40 anys
Normal	120-129	i/o	80-84	Cribatge periòdic d'HTA com a mínim: -Cada 3 anys entre 14-40 anys. -Cada 2 anys en majors de 40 anys
Normal-alta	130-139	i/o	85-89	Cribatge periòdic d'HTA cada any com a mínim
Grau I	140-159	i/o	90-99	Seguiment periòdic de la HTA durant 2 mesos: derivar de forma programada per confirmació diagnòstica, si no es normalitza la TA.
Grau II	160-179	i/o	100-109	Seguiment periòdic de la HTA durant 1 mes: derivar de forma programada per confirmació diagnòstica si no es normalitza la TA.
Grau III Urgència hipertensiva	180-209 asintomàtic	i/o	110-119 asintomàtic	Derivar urgentment a l'EAP en el mateix dia.
Grau III Emergència hipertensiva	>210 o 180-209 simptomàtic	i/o	≥120 o 110-119 asintomàtic	Derivar urgentment a urgències hospitalàries de manera immediata.

La hipertensió arterial és un dels principals factors de risc de desenvolupar una malaltia cardiovascular i una de les principals causes de mort en el país de renda mitjana-alta com el nostre¹. A Catalunya, les malalties cardiovasculars són responsables d'un 27% de les defuncions², però l'envelliment de la població i l'augment de l'esperança de vida³ fan presagiar que aquestes dades augmentaran. Amb tot, però, la hipertensió arterial és una malaltia previsible i evitable si podem minimitzar els factors de risc que en predisposen l'aparició⁴.

En les darreres dècades hi ha hagut avenços importants en el cribatge, la detecció a temps, l'optimització dels tractaments i la prevenció de la patologia amb millores en les pautes d'alimentació i els hàbits de vida. Tanmateix, el control de la pres-

sió arterial continua sent dolent i l'adherència inferior al 50%.

El farmacèutic comunitari ha de tenir un paper important tant en el cribatge de la hipertensió com en el seguiment farmacoterapèutic com ja dèiem el 1997 en el *Llibre blanc per la integració de les activitats preventives a l'oficina de farmàcia*⁵. El moment de la dispensació resulta clau per avaluar l'adherència, potenciar-la amb missatges breus i fer-ne el seguiment. Així ho entenem i d'aquesta manera l'apliquem a tots els taulells de la xarxa de farmàcies de Catalunya amb participació en diverses campanyes de conscienciació, cribatge i seguiment^{6,7,8} i posant a l'abast de la societat el mesurament d'un indicador de control d'un problema de salut. El mesurament de la tensió arterial a la farmàcia comunitària esdevé, doncs, un recurs necessari i per a la societat, però fins ara no havíem tingut el marc propici per registrar de forma centralitzada l'activitat professional ni una guia de consens que fes homogènia aquesta intervenció. En la majoria de farmàcies catalanes, el registre del control de la tensió arterial queda reduït a un cartonet que el pacient custodia fins al pròxim mesurament i que en definitiva fa que resulti un sistema efímer que banalitza la intervenció i difumina el seguiment. És, per tant, una feina ben intencionada però poc útil i de poc valor efectiu. Sense aquesta informació i el seu registre històric esdevé difícil poder oferir un seguiment farmacoterapèutic, principal valor diferencial que pot aportar el farmacèutic.

Conscients d'aquestes realitats, de les nostres fortaleeses i de les nostres debilitats, el Consell de Col·legis de Farmacèutics ha desenvolupat una base de dades a la qual tindrà accés tota la xarxa de farmàcies de Catalunya per registrar aquella activitat professional relacionada amb la prestació de serveis farmacèutics assistencials i els consentiments informats que se'n deriven. Per garantir que aquestes iniciatives s'emmarquen i respecten la normativa actual, el sistema compta amb el paraguai del Consell Català de Col·legis de Farmacèutics que dona suport legal i exerceix la custòdia segura de les dades.

Conjuntament amb l'establiment d'aquesta base de dades i partint de la feina feta pel grup de treball de la hipertensió del

COFB, el Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya ha desenvolupat la *Guia per a l'abordatge de la hipertensió arterial a la farmàcia comunitària*, que recopila els procediments de presa de la tensió arterial i els fluxos de derivació de pacients, d'acord amb les últimes guies internacionals de gestió del pacient hipertens.

A més, sobre aquesta base de dades i guia d'intervenció professional, el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona ha desenvolupat un sistema que facilita el registre de l'activitat. Es tracta de la digitalització de la guia perquè faciliti la tasca de guardar les dades i el registre del consentiment informat amb signatura digital, mitjançant un dispositiu electrònic o el registre web al portal del COFB (BBS). Aquest projecte ambiciós porta el nom de *FarmaServeis* i ha estat presentat a les assemblees generals de desembre del 2018 i juny del 2019⁹.

El control de la tensió arterial esdevé així la punta de llança del projecte al qual en seguiran d'altres que repetirem aquesta estratègia fonamentada en definir:

- Una guia d'intervenció farmacèutica que reculli els procediments d'intervenció professional. Aquesta guia anirà associada a la formació del farmacèutic i al compromís d'adherència al protocol i serà clau per aconseguir la credibilitat del col·lectiu i una acció homogènia i reproducible en totes les farmàcies que participen en el registre de l'activitat.
- Uns criteris de derivació consensuats amb equips d'atenció primària. Si la intervenció pot acabar en derivació al sistema sanitari, necessàriament l'hem de fer amb els mateixos criteris perquè la intervenció professional sigui útil i integradora.
- Un registre d'activitat. Tenir la informació de seguiment d'un problema de salut permet conèixer-ho

millor i potenciar el pacient perquè pugui controlar-lo. Des del punt de vista professional, és una oportunitat de plasmar la intervenció del farmacèutic, de prendre decisions amb relació als tractaments associats i, per tant, d'afegir valor a la nostra funció sanitària.

Entre altres, els programes de cessació del tabac, de control del pes, de la glucèmia i de la colesterolèmia o el seguiment farmacoterapèutic són els pròxims serveis a desenvolupar. Aquestes guies comunes amb uns criteris d'intervenció i de derivació consensuats amb el sistema sanitari, permetran una intervenció homogènia a les farmàcies que s'hi adhereixin i garantiran la reproductibilitat de les dades.

És una iniciativa valenta que vol fer un pas endavant i acostar els indicadors de bon control a la societat. Amb la gestió farmacoterapèutica, la millora de l'adherència i el seguiment de l'HTA reforçarem el valor professional del farmacèutic en la societat. Si som prou hàbils per alhora desenvolupar eines digitals que millorin la comunicació del pacient amb la farmàcia i, de retruc, amb el sistema sanitari, haurem fet un pas decisiu per sustentar un model que ha de servir per adaptar-nos a l'evolució de la societat i fer front als reptes de futur.

És una iniciativa que comprèn tota la xarxa de farmàcies, que incorpora el farmacèutic a estratègies de seguiment i cribratge, que garanteix l'homogeneïtat en la intervenció, que aporta credibilitat a les dades i millora el servei a l'usuari. Pot representar, doncs, un motor de canvi amb el qual la funció del farmacèutic vagi més enllà de la mera dispensació i permeti oferir eines per prevenir, fer el cribratge i controlar la malaltia amb els mateixos criteris que el sistema sanitari. Aquesta proposta requereix la participació decidida i responsable del col·lectiu per garantir el rigor i la qualitat necessàries. Estem convençuts que podem comptar amb vosaltres.

BIBLIOGRAFIA

1. Organització Mundial de la Salut. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (últim accés 21/07/2019)
2. Servei de Gestió i Anàlisi de la Informació per a la Planificació Estratègica. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2016 https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3618/analisi_mortalitat_catalunya_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y (últim accés 21/07/2019)
3. Institut d'Estadística de Catalunya. Esperança de vida en néixer. <https://www.idescat.cat/indicadors/?id=ue&n=10106> (últim accés 21/07/2019)
4. Guies de pràctica clínica. hipertensió arterial. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/guia_hta.pdf (últim accés 21/07/2019)
5. Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya i Departament de Sanitat i Seguretat Social. Llibre Blanc per a La Integració de Les Activitats Preventives a l'oficina de Farmàcia. Barcelona. 1997.
6. Sabater-Hernández D, de la Sierra A, Bellver-Monzó O, Divisón JA, Gorostidi M, Perseguer-Torrosa Z, Segura J, Tous S. Guía de actuación para el farmacéuticocomunitario en pacientes con hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2011; 3(2): 69-83. <http://www.farmacéuticoscomunitarios.org/system/files/journals/42/articles/03-2-69-83.pdf> (últim accés 27/07/2019)
7. Campaña May Measurement Month <http://maymeasure.com/> (últim accés 27/07/2019)
8. <https://www.sefac.org/notas-de-prensa/resultados-de-la-campana-mmm-18> (últim accés 27/07/2019)
9. Informes de presidència del COFB. https://farmaceutics.cofb.net/group/guest/ultims-comunicats/-/asset_publisher/H4sCOW15BZtR/content/informes-de-presidencia/maximized?_101_INSTANCE_H4sCOW15BZtR_redirect=/group/guest/president (últim accés 30/08/2019)

BEQUES COL·LEGIALS

Efecte del tractament biològic amb anticitocines inflamàtores en el sistema immunològic del pacient psoriàtic

J. Climent, Servei d'Immunologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. Servei d'Immunologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

J. Notario, Servei de Dermatologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

F. Morandeira, Servei d'Immunologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

V. Mas, Servei d'Immunologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

N. Padullés, Servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

M. Colls, Servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

C. Soler, Departament de Patologia i Terapèutica Experimental, Unitat d'Immunologia Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Hospitalet de Llobregat

J. Bas, Servei d'Immunologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

INTRODUCCIÓ

La psoriasi és una malaltia inflamatòria crònica que afecta principalment la pell. A hores d'ara, més enllà de l'afectació cutània, es reconeix que es tracta d'un procés inflamatori sistèmic que implica altres òrgans i teixits com ungles, articulacions, sistema cardiovascular i que té una càrrega emocional i psicològica elevada relacionada amb la desfiguració o la discapacitat que pot generar^{1,2}. Per la prevalença que té (un 2% de la població a Europa), la cronicitat, les comorbiditats associades i els aspectes psicològics, l'OMS la considera un gran problema de salut mundial³. A conseqüència d'aquesta repercussió social i econòmica tan elevada s'han destinat molts recursos a estudiar-ne la fisiopatologia i s'han aconseguit progressos importants per entendre els mecanismes immunològics involucrats en la patogènia que han facilitat i orientat el disseny de teràpies molt més efectives i segures.

Les lesions psoriàsiques es produeixen per una desregulació en la interacció complexa entre les cèl·lules cutànies, tant de l'epidermis (queratinòcits) com de la dermis (cèl·lules endotelials), i components de la immunitat innata i adaptativa⁴. Aquesta desregulació dona lloc a una activació immunològica de la pell orquestrada principalment per les cèl·lules dendrítiques i els limfòcits T que indueixen i mantenen una resposta inflamatòria amb la producció de diverses citocines i quimiocines que provoquen una inflamació que acaba originant els canvis histopatològics característics de les lesions psoriàsiques.

D'una manera més esquemàtica podem diferenciar els mecanismes immunològics que sustenten la malaltia en:

- Un paper central del TNF alfa (TNF α). La citocina és clau en la interacció entre la immunitat innata i adaptativa i la producció d'un ambient proinflamatori.
- L'eix inflamatori interleucina-23/Th17 (IL23/Th17)⁵. Mitjançant la producció d'IL23, les cèl·lules dendrítiques indueixen la diferenciació dels limfòcits T CD4 cap a limfòcits Th1 i Th17, principals cèl·lules implicades en la patogènesi.
- La interacció entre components del sistema immunitari i altres cèl·lules de la pell: inducció i manteniment de les lesions psoriàtiques característiques.

Descobrir la importància del paper de la via de senyalització intercel·lular IL23/Th17 en la patologia ha significat un punt d'inflexió en el tractament biològic de la psoriasi. S'han desenvolupat diversos anticossos monoclonals contra les principals citocines proinflamàtores implicades que s'han assenyalat: anti-TNF α (p. ex. adalimumab), anti-IL23 (p. ex. ustekinumab) i anti-IL17 (p. ex. secukinumab)⁶.

Abans de la inclusió i l'èxit dels biològics en dermatologia, els pacients psoriàtics només feien tractaments tòpics, fototeràpia i tractaments sistèmics que inclouen: metrotexat, ciclosporina i acitetrina. Tots aquests han demostrat ser efectius per controlar la malaltia, però aspectes com la practicabilitat, la conveniència, l'aparició freqüent d'efectes adversos i les interaccions amb altres fàrmacs i toxicitat acumulativa als òrgans, han estat la causa principal de la pèrdua d'adhesió i la discontinuïtat

dels tractaments que ha requerit un monitoratge adequat de cada pacient⁷.

En aquest context es feia evident la necessitat de millorar les alternatives terapèutiques per gestionar el pacient psoriàtic, evidència fortament estimulada per la rellevància social de la malaltia. Aquesta necessitat s'ha vist gairebé del tot coberta amb la incorporació dels fàrmacs biològics. Si bé la psoriasi no és una malaltia que es pugui considerar curada, l'eficàcia de la immunoteràpia ha permès reduir i fins i tot eliminar del tot els símptomes en la majoria dels pacients, amb un perfil de seguretat molt més elevat que l'atribuït a les teràpies tradicionals⁸. És per això que els agents biològics han guanyat un lloc privilegiat en l'arsenal terapèutic per tractar la psoriasi i podem

dir que hem entrat en la era dels "biològics".

Tot i que els fàrmacs biològics aprovats semblen una opció segura en el tractament de la psoriasi, la farmacovigilància continua essent fonamental. Els dermatòlegs es mantenen alerta de la possible aparició d'efectes adversos, principalment de reaccions infusionals, reaccions al·lèrgiques i infeccions oportunistes que requereixen una avaluació prèvia al tractament i un monitoratge durant la teràpia individualitzada de cada pacient.

No hi ha recomanacions basades en l'evidència que es refereixin a l'interval lliure de tractament que cal mantenir en el moment del canvi d'un biològic a un altre i que pot dependre del tipus de fàrmac a eliminar, de la gravetat de la malaltia i de la resposta prèvia del pacient i, per tant, s'ha d'avaluar cas per cas. Aquest aspecte es fa més transcendent si tenim en compte que els biosimilars ja s'han començat a comercialitzar⁹ i probablement es convertiran en l'opció terapèutica principal per als dermatòlegs en la pràctica clínica diària, opció que farà que els canvis entre fàrmacs biològics siguin cada vegada més comuns, però que s'haurien de poder fer sobre la base de recomanacions amb evidència científica.

Els estudis immunològics poden ser una eina clau per guiar aquestes decisions. La recerca de biomarcadors que aportin informació de l'estat immunològic del pacient i dels canvis que es poden produir segons el tipus de tractament biològic, permetria basar en aspectes biològics i fisiològics la decisió de quin podria ser el millor tractament de cada pacient a més de predir el tipus de resposta o la possible aparició d'efectes adversos amb una millora en la gestió clínica del pacient psoriàtic i una eficiència superior en l'ús dels recursos disponibles.

OBJECTIUS

1. Objectius principals

- 1.1. Estudi de perfil immunològic dels pacients psoriàtics en remissió amb tractament biològic (anti-TNFα, anti-IL17 i anti-IL23) de llarga durada (mínim 6 mesos).
- 1.2. Anàlisi del perfil immunològic dels pacients diagnosticats de psoriasi en placa, candidats a tractament biològic abans de començar i 24 setmanes després d'instaurar el tractament.

Taula 1. Marcadors de subpoblacions limfocitàries

Subpoblacions limfocitàries	Fenotip
Limfòcits CD3	CD3+
Limfòcits T CD4	CD3+CD4+
Limfòcits T CD4 Naïve	CD4+CCR7+CD45RA+
Limfòcits T CD4 CM	CD4+CCR7+CD45RA-
Limfòcits TH1 CM	CD4+CCR7+CD45RA-CCR6-CXCR3+
Limfòcits TH1TH17 CM	CD4+CCR7+CD45RA-CCR6-CXCR3+
Limfòcits TH2 CM	CD4+CCR7+CD45RA-CCR6-CXCR3-
Limfòcits TH17 CM	CD4+CCR7+CD45RA-CCR6-CXCR3-
Limfòcits T CD4 TEMRA	CD4+CCR7-CD45RA+
Limfòcits T CD4 EM	CD4+CCR7-CD45RA-
Limfòcits TH1 EM	CD4+CCR7+CD45RA-CCR6-CXCR3+
Limfòcits TH1TH17 EM	CD4+CCR7+CD45RA-CCR6-CXCR3+
Limfòcits TH2 EM	CD4+CCR7+CD45RA-CCR6-CXCR3-
Limfòcits TH17 EM	CD4+CCR7+CD45RA-CCR6-CXCR3-
Limfòcits T reguladores	CD4+CD127-CD25+CCR4+CD45RO+
Limfòcits T CD8	CD3+CD8+
Limfòcits T CD8 Naïve	CD8+CCR7+CD45RA+
Limfòcits T CD8 CM	CD8+CCR7+CD45RA-
Limfòcits T CD8 TEMRA	CD8+CCR7-CD45RA+
Limfòcits T CD8 EM	CD8+CCR7-CD45RA-

Taula 2. Descripció casos i controls

	TNFα	USTE	CONTROL	P
EDAT (mitja±DS)	*51,16 ± 14,36	47 ± 11,06	*10,48 ± 13,06	0,034
Sexe femení n/N (%)	8/19 (42,1)	8/20 (40)	11/21 (52,3)	ns
Infeccions de repetició N(%)	0/19	0/20	0/21	ns
Malignitat N (%)	0/19	0/20	0/21	ns

1. Objectius secundaris

- 2.1. Determinar les diferències en el perfil immunològic entre els pacients inclosos en l'objectiu principal i comparats amb una cohort de població sana.
- 2.2. Determinar la influència del perfil immunològic en la resposta clínica i l'aparició de reaccions adverses.
- 2.3. Corelacionar els resultats obtinguts en l'objectiu principal amb l'aparició d'infeccions i malignitat.
- 2.4. Determinar com afecta el tractament amb anticossos anticitocina el percentatge de les diferents subpoblacions limfocitàries i els nivells circulants de citocines relacionades amb la inflamació.

MATERIAL I MÈTODES

Pacients

Un total de 39 pacients diagnosticats de psoriasi en placa moderada-greu tractats amb teràpia biològica més de sis mesos i en estat de remissió clínica en el moment de l'estudi. Pacients dividits en dos grups segons el tipus de fàrmac biològic, 19 tractats amb adalimumab (anti-TNF α) i 20 tractats amb ustekinumab (anti-IL23). Com a grup control, individus sense cap patologia autoimmunitària o inflamatòria sistèmica reclutats entre el personal del laboratori clínic de l'hospital (N= 21). Tots els estudis es fan d'acord amb les NBPC (Normes de bona pràctica clínica) i d'acord amb la legislació vigent. Tots els participants signen un consentiment informat.

Mostres

Fem una sola extracció de sang i sèrum per pacient i control per a determinar: (a) bioquímica general (alanina-aminotransferasa, aspartat-aminotransferasa, bilirubina, colesterol, creatinina, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa, glucosa, ió potassi, proteïna C reactiva (PCR), triglicèrids, urats, urea, eritrosedimentació (VSG)),

(b) hemograma, (c) anticossos antinuclears (ANA) i (c) estudi de subpoblacions limfocitàries.

Citometria de flux

En el moment de la inclusió en l'estudi, les mostres de sang perifèrica són recollides en tubs amb àcid etilendiaminotetraacètic (EDTA 3K) com a anticoagulant. A continuació processem segons el mètode estandarditzat al laboratori, que descrivim breument a continuació.

Les mostres són incubades amb anticossos monoclonals, 20 minuts, a temperatura ambient i foscor. A continuació fem una lisi d'eritròcits i un rentat posterior. Les cèl·lules marcades s'adquireixen amb el citòmetre LSRFortessa (BD Biosciences, San José, CA, USA).

Les subpoblacions limfocitàries es defineixen segons dos panells amb els marcadors especificats a la taula 1, que contenen els anticossos monoclonals següents per pannel: (a) Cèl·lules T: CD3-Pacific Blue, CD4-PerCP-Cy5.5, CD8-APC-H7, CD45RA-FITC, CCR7-PE, CXCR3-APC, CCR6-PE-Cy7; (b) Pannell de cèl·lules T reguladores: CD3-Pacific Blue, CD4-PerCP-Cy5.5, CD25-PE, CD127-AF647, CD45RO-APC-H7, CCR4-PE-Cy7. Tots els panells són analitzats amb el software FACSDiva (BD Biosciences). L'estratègia d'anàlisi per a les diferents subpoblacions limfocitàries es fa d'acord amb el consens internacional¹⁰.

Anàlisi estadística

Per comparar els diferents grups fem servir el test one-way ANOVA amb correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples. Es considera estadísticament significatiu un valor de $p < 0.05$. Per estudiar la correlació entre variables fem servir l'anàlisi del coeficient de Pearson i prenem com a significatiu un valor de $p < 0.05$. Per a l'anàlisi estadística utilitzem el software Statiscial Package for Social Sciences (SPSS/Windows versió 20;

Taula 3. Recompte de cèl·lules mononuclears en valors absoluts (x10E9/L)

Valor absolut	CONTROL		TNF		USTE		p
	mean	±SD	mean	±SD	mean	±SD	
Leucòcits	7,129	2,1469	7,626	1,847	7,795	1,951	ns
Neutròfils	4,139	2,0392	3,8789	1,683	4,345	1,429	ns
Limfòcits	*2,1633	0,51745	*2,8453	0,788	2,519	0,689	0,006
Monòcits	0,5686	0,143471	0,6832	0,24	0,612	0,128	ns
Eosinòfils	0,2152	0,161	0,1805	0,1	0,261	0,154	ns
Basòfils	0,039	0,02427	0,0521	0,237	0,052	0,19	ns

SPSS Inc, Chicago, IL, USA) i el GraphPad Prism (5.0 version; GraphPad, La Jolla; CA, USA).

PLA DE TREBALL

La durada prevista de l'estudi era d'un any però aquest termini va quedar curt per poder assolir els tots els objectius proposats, en part per factors aliens a l'equip investigador i en part per la complexitat de l'organització del reclutament de pacients. No obstant això, és tracta d'un projecte d'interès científic i acadèmic i, per tant, creiem important assolir tots els objectius plantejats i donar resposta a totes les qüestions plantejades.

Hem pogut complir la inclusió de pacients dels grups tractats amb adalimumab i ustekinumab i els individus del grup control acciona el que ens han permès comparar els paràmetres immunològics, analítics i clínics entre aquestes tres cohorts d'estudi.

Actualment, estem en la fase d'inclusió dels pacients tractats amb secukinumab i d'un grup prospectiu amb psoriasi moderada greu, candidats a entrar en el tracta-

ment biològic.

RESULTATS

Pacients

En l'anàlisi de les dades demogràfiques d'edat i sexe dels diferents grups (taula 2) no hem trobat diferències significatives en la proporció d'homes i dones de cada grup mentre que la edat ha resultat significativament diferent ($p < 0.031$) entre el grup control i el grup tractat amb anti-TNF α .

La valoració clínica dels pacients en el moment de la inclusió a l'estudi es definia mitjançant l'índex PASI (Psoriasis Area Severity Index) que permet establir una gradació segons l'afectació cutània i diferenciar entre psoriasi lleu en pacients amb PASI entre 0-5, moderada entre 5-10 i greu amb valors superiors a 10. Tots els pacients inclosos en l'estudi presentaven un PASI inferior a 3 en el moment de la visita a dermatologia.

Un cop inclosos els pacients en l'estudi vam fer una extracció de sang i de sèrum de cara als estudis bioquímics bàsics, a més de la determinar anticossos antinuclears

Taula 4. Subpoblacions limfocitàries en %

T cell subsets	mitjana	±SD	mitjana	±SD	mitjana	±SD	p
Limfòcits CD3	63,986	8,439	65,837	8,5932	67,75	6,029	ns
Limfòcits T CD4+							
Limfòcits T CD4	64,9	9,355	59,621	9,4009	61,17	10,18	ns
T CD4 Naïve	40,462	11,77	32,137	10,891	36,825	19,53	ns
T CD4 CM	*41,405	8,986	*52,353	10,033	48,85	15,52	0,015
TH1 CM	14,552	4,317	18,316	7,1596	16,695	5,878	ns
TH1TH17 CM	*5,719	2,748	*11,042	6,7695	8,23	6,148	0,009
TH2 CM	14,224	4,284	15,505	4,2456	14,63	6,746	ns
TH17 CM	6,91	2,892	11,016	7,5645	9,285	4,652	ns
T CD4 TEMRA	0,967	1,462	0,921	1,6026	1,985	4,052	ns
T CD4 EM	17,19	9,873	14,647	9,5279	12,31	6,963	ns
TH1 EM	8,643	4,857	8,026	7,0932	6,305	4,582	ns
TH1TH17 EM	2,348	1,492	2,842	2,2232	1,985	2,045	ns
TH2 EM	4,51	6,827	2,205	1,6514	2,16	1,865	ns
TH17 EM	1,805	1,263	1,574	0,9054	1,39	0,879	ns
T reguladores							
T reg mem	4,176	1,521	4,279	1,3037	4,705	1,1	ns
Limfòcits T CD8+							
Limfòcits T CD8	30,224	8,595	30,995	9,5058	33,705	8,854	ns
T CD8 Naïve	36,767	16,47	28,574	16,646	37,965	22,1	ns
T CD8 CM	17,595	9,02	19,621	9,5054	22,195	11,42	ns
T CD8 TEMRA	24,205	13,63	29,758	17,127	19,715	11,76	ns
T CD8 EM	20,948	6,418	21,989	9,8982	19,435	10,47	ns

(ANA) i marcadors inflamatoris (PCR i VSG). En l'anàlisi estadística d'aquests paràmetres analítics no vam trobar diferències entre els grups. D'altra banda, però, les dades de l'hemograma (taula 3) sí que presenten diferències entre el grup tractat amb adalimumab i el grup control ja que en primer detectem un major nombre de limfòcits en sang perifèrica. Aquest augment del recompte de limfòcits no es va fer evident en el grup tractat amb ustekinumab.

Com a mesura indirecta de la competència immunològica dels pacients vam fer un registre d'infeccions, neoplàsties o altres eventualitats rellevants que poguessin ser indicatives d'una immunosupressió relacionada amb el tractament biològic a partir de la revisió de les històries clíniques dels pacients. En cap dels inclosos constava un increment d'infeccions o l'aparició d'infeccions oportunistes, evidència de malignitat ni cap altre símptoma que pogués suggerir una immunodeficiència adquirida relacionada amb el tractament immunomodulador.

Subpoblacions limfocitàries

Els resultats de l'anàlisi de les subpoblacions limfocitàries apareix a les taules 4 i 5.

El grup tractat amb adalimumab presenta un major nombre de limfòcits CD3 (Vabs) en sang perifèrica si el comparem amb el grup control ($p = 0,016$) (figura 1a).

En una anàlisi de les subpoblacions de limfòcits T CD3, els limfòcits T CD4 i T CD8, cal ressaltar que el més gran nombre de T CD3 no s'ha traduït en un augment significatiu en les subpoblacions de limfòcits T CD4 i T CD8 en comparació al grup control.

Les subpoblacions limfocitàries que estudiem entre els limfòcits T CD8 i T CD4 es classifiquen per l'estat de maduració/activació de les cèl·lules en: *naïve*, memòria efectora (EM), memòria central (CM) i efectores memòria reversa (TEMRA)¹¹. Les cèl·lules naïve són aquelles que encara no han reconegut l'antigen per al qual són específiques i per tant representen l'estat més immadur dels limfòcits en circulació. Per contra, quan diem

Taula 5. Subpoblacions limfocitàries en valors absoluts (x10E9/L)

T cell subsets	CTRL		a-TNF		a-IL23		p
	mitjana	±SD	mitjana	±SD	mitjana	±SD	
Limfòcits CD3	*1,389	0,407	*1,8891	0,668	1,7187	0,668	0,016
Limfòcits T CD4+							
Limfòcits T CD4	0,89606	0,26	1,129	0,444	1,056	0,381	ns
T CD4 Naïve	0,36573	0,167	0,36691	0,179	0,4135	0,285	ns
T CD4 CM	*0,37675	0,153	*0,57018	0,173	0,50206	0,197	0,003
TH1 CM	*0,13179	0,056	*0,19408	0,079	0,16943	0,067	0,015
TH1TH17 CM	*0,05224	0,03	*0,11812	0,073	0,08763	0,063	0,002
TH2 CM	0,12998	0,063	0,13843	0,057	0,14538	0,068	ns
TH17 CM	*0,06273	0,034	*0,12704	0,1	0,09957	0,06	0,014
T CD4 TEMRA	0,00736	0,01	0,01569	0,424	0,0236	0,06	ns
T CD4 EM	0,14645	0,092	0,17672	0,215	0,11662	0,519	ns
TH1 EM	0,07244	0,036	0,1025	0,165	0,06159	0,038	ns
TH1TH17 EM	0,02007	0,012	0,03068	0,025	0,01981	0,018	ns
TH2 EM	0,0395	0,068	0,02567	0,025	0,01967	0,014	ns
TH17 EM	0,01526	0,01	0,01782	0,013	0,01359	0,007	ns
T reguladores							
T reg mem	0,03752	0,02	0,04629	0,016	0,04844	0,016	ns
Limfòcits T CD8+							
Limfòcits T CD8	0,42549	0,198	0,57623	0,223	0,5751	0,238	ns
T CD8 Naïve	0,1525	0,095	0,16677	0,151	0,22705	0,199	ns
T CD8 CM	*0,06844	0,038	0,10428	0,057	*0,1127	0,054	0,022
T CD8 TEMRA	0,11209	0,084	0,17839	0,146	0,11992	0,104	ns
T CD8 EM	0,09066	0,057	0,12627	0,086	0,10846	0,064	ns

de les cèl·lules memòria, són efectores o centrals, ens referim a aquelles que ja han reconegut l'antigen. La diferència entre les cèl·lules centrals i memòria és que les centrals expressen marcadors que les dirigeixen cap als òrgans limfàtics secundaris que és on comença la resposta immunològica, mentre que les cèl·lules efectores són les que circulen en sang perifèrica i s'orienten cap als teixits per complir la seva funció immunològica en el teixit on s'hi hagi produït el dany o la agressió. Podem dir que les cèl·lules TEMRA són les més madures i actives. A més, els limfòcits T CD4 també els podem classificar en subpoblacions que deriven de la diferenciació cap a subtipus cel·lulars més especialitzats com ara els limfòcits Th1, Th2, Th17 i Th1Th17¹². A cada un d'aquests subtipus cel·lulars de limfòcits T CD4 més especialitzats també diferenciarem en naive, memòria efectora o central i TEMRA com hem vist abans. Totes aquestes subpoblacions dels limfòcits T CD4 i T CD8 es poden estudiar per citometria de flux amb l'ajuda de diferents combinacions d'anticossos marcats amb fluorocroms que reconeixen específicament marcadors (receptors o proteïnes de membrana) expressats en la membrana de les cèl·lules¹³. A la taula 1 està indicada la combinació de

marcadors que s'han utilitzat per diferenciar les subpoblacions limfocitàries estudiades.

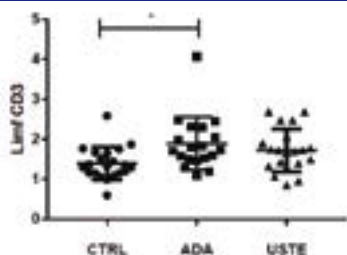
Els resultats de l'anàlisi mostren un augment significatiu dels limfòcits T CD4 memòria central (T CD4 CM) en el grup tractat amb adalimumab en contrast amb la població control (figura 1b) i en les subpoblacions derivades de la diferenciació d'aquests limfòcits T CD4 memòria central cap a: (i) limfòcits Th1 memòria central (TH1 CM) (figura 1c), (ii) limfòcits Th1Th17 memòria central (TH1TH17 CM) (figura 1d) i (iii) limfòcits Th17 memòria central (TH17 CM) (figura 1e). Pel que fa a l'anàlisi de les poblacions dels limfòcits T reguladors, els defectes dels quals estan relacionats amb patologia autoimmune a causa de la importància que tenen en la regulació de la resposta immunològica, no hem trobat cap diferència entre les cohorts de l'estudi.

En l'anàlisi de les subpoblacions limfocitàries del grup de pacients tractats amb ustekinumab, no s'ha produït cap dels canvis observats amb els pacients tractats amb adalimumab. L'única observació significativa ha estat el major nombre de la subpoblació de limfòcits T CD8 memòria central (T CD8 CM) amb relació al grup control (figura 1f).

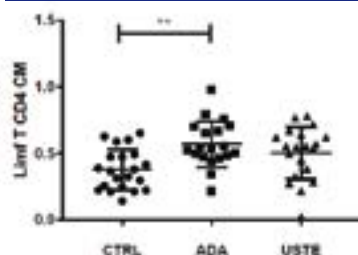
No hem trobat diferències en la resta de poblacions

Figura 1. Diagrama representatiu de: (a) limfòcits CD3, (b) limfòcits T CD4 CM, (c) subpoblació TH1 CM, (d) subpoblació TH1TH17 CM, (e) subpoblació TH17 CM i (f) limfòcits T CD8 en els tres grups de l'estudi (x10E9/L). CTRL (grup control), ADA (grup tractat amb adalimumab), USTE (grup tractat amb ustekinumab)

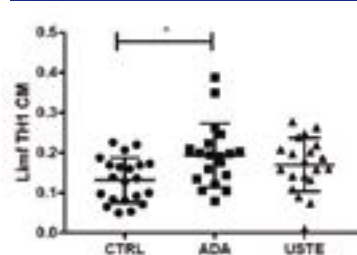
a) Limfòcits CD3



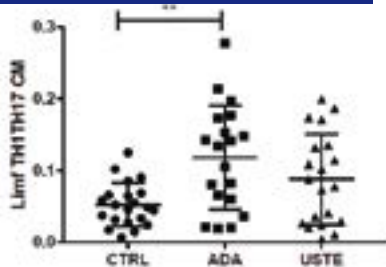
b) Limfòcits T CD4 CM



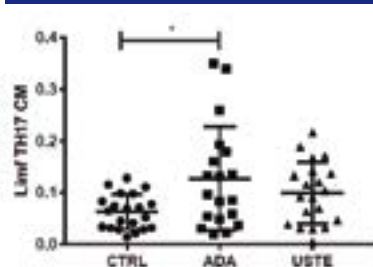
c) Subpoblació TH1 CM



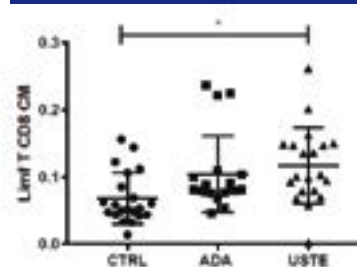
d) Subpoblació TH1TH17 CM



e) Subpoblació TH17 CM



f) Limfòcits T CD8



limfocitàries ni tampoc hem trobat cap diferència en la comparació entre la cohort de pacients tractats amb adalimumab i la cohort dels pacients que rebien ustekinumab.

DISCUSIÓ

Els grups d'individus de cada una de les tres cohorts d'estudi: tractats amb adalimumab o ustekinumab i grup control, han estat comparables pel que fa a la proporció d'homes i dones llevat de l'edat, ja que hi ha una diferència significativa entre el grup tractat amb adalimumab i el grup control. La causa d'això és que no va ser possible incorporar controls per al rang de edat superior del grup tractat (63-75 anys). En ser pacients de més edat, els episodis reumàtics o inflamatoris eren els més freqüents i per tant no vam trobar participants idonis que poguessin ser inclosos en el grup control. Vam prioritzar tenir un grup control d'individus sense cap indicatiu d'inflamació sistèmica de base que pogués esbiaixar els resultats dels estudis immunològics encara que la mitjana d'edat fos lleugerament diferent entre els dos grups. No obstant això, està descrit que amb l'edat disminueix la població de limfòcits naïve i augmenta la proporció de limfòcits memòria¹⁴, ja que amb els anys, cada cop més limfòcits reconeixen el seu antígen específic i, en conseqüència, deixen de ser cèl·lules naïve per passar a ser cèl·lules memòria. Com que han sorgit diferències en poblacions de limfòcits memòria, es van fer estudis de correlació estadística entre l'edat i les poblacions en les quals s'havien obtingut canvis amb relació al grup control per confirmar que aquestes diferències no eren atribuïbles a l'edat. En els resultats d'aquesta anàlisi no es va observar correlació entre les diferents variables d'interès i la edat i van assumir com a mínim el risc que les diferències obtingudes poguessin estar esbiaixades per l'edat.

Si bé és possible acceptar com a teràpia de llarga durada un tractament de més de 6 mesos, el temps mitjà de tractament de les nostres cohorts ha estat de $6,05 \pm 2,76$ anys per al grup tractat amb adalimumab i de $4,15 \pm 2,18$ anys per al grup tractat amb ustekinumab. Per tant, cal remarcar que els resultats obtinguts dels estudis en les nostres cohorts són de pacients que fa un mínim de dos anys que reben el tractament biològic, temps suficient per poder extreure conclusions tant de l'eficàcia com de la seguretat.

Pel que fa a la clínica i als paràmetres analítics, tots els pacients presentaven un estat de la malaltia clínicament controlat amb un valor de l'índex PASI entre 0 i 3 sense evidència d'inflamació sistèmica ja que els marcadors d'inflamació (PCR, VSG) no van ser diferents en comparació al grup control. Aquest control de la malaltia tant analític com clínic juntament amb el fet de que cap dels pacients de la nostra cohort presentés una història d'infeccions recurrents, oportunistes o de malignitat, confirmen que la teràpia amb fàrmacs biològics és una alternativa eficaç i segura per tractar pacients psoriàsics. La literatura descriu un risc més alt d'infeccions, sobretot reactivació de tuberculosi latent¹⁵, amb el tractament amb anticiclotocines però aquest risc no s'ha traduït en un major nombre d'infeccions en la nostra població. Aquest fenomen pot ser degut al protocol de cribatge que tenim implantat al nostre centre abans de començar el tractament que parteix d'estudis serològics i moleculars per descartar algun tipus d'infecció latent, sobretot tuberculosi però també infecció pel virus de la hepatitis C o B i de VIH. Aquest cribatge fa que la selecció dels pacients candidats a iniciar teràpia biològica es faci d'una manera més segura i per tant, es redueixi al mínim el risc de reactivació d'infeccions latents.

Pel que fa a l'estudi de les poblacions limfocitàries per citometria de flux, per manca d'informació en la literatura referent a l'estat immunològic dels pacients psoriàsics que reben tractament biològic, aquest estudi aporta dades valuoses per conèixer els mecanismes immunopatogènics de la malaltia i els mecanismes farmacodinàmics dels tractaments biològics com expliquem a continuació.

Quan comparem el grup tractat amb adalimumab amb el grup control, el recompte superior de limfòcits totals a l'hemograma del grup tractat es correlaciona també amb un major nombre de limfòcits T CD3 amb relació al grup control, però l'efecte d'aquest augment es dissol quan diferenciem els limfòcits T CD3 en les subpoblacions de limfòcits T CD4 i T CD8 ja que en cap d'aquestes subpoblacions no hi havia diferències entre els tres grups. L'augment dels limfòcits podria ser el resultat d'un estat basal més elevat d'activació immunològica en aquest grup de pacients però que no s'ha

traduït en manifestacions clíniques cutànies ni signes de inflamació sistèmica i, per tant, els pacients estan en un estat de patologia controlada. Aquest fet s'ha de confirmar amb un augment del nombre de pacients dels grups d'estudi i comparar amb un grup de pacients psoriàsics que no han començat tractament per veure si aquests canvis estan relacionats amb la psoriasi i amb els tractaments immunomoduladors o no.

Pel que fa a la comparació del grup tractat amb adalimumab amb el de control, un fet rellevant ha estat que els pacients tractats presentaven un nombre més gran de limfòcits T CD4 memòria central a expenses d'un més gran nombre de les cèl·lules Th1 CM, Th1Th17 CM i Th17 CM, però no de les Th2. Si recordem de manera resumida el mecanisme immunològic involucrat en la fisiopatologia de la psoriasi¹⁶, sabem que a conseqüència d'una desregulació immunològica, es desenvolupa una cascada inflamatòria dirigida i mantinguda per les cèl·lules dendrítiques mieloides mitjançant la producció d'interleucina 23 (IL23), que afavoreix la diferenciació de les cèl·lules T CD4 CM cap al fenotip TH17 CM i aquestes, com que són cèl·lules especialitzades en la producció d'interleucina 17 (IL17) alliberarien grans quantitats d'aquesta citocina al medi i activarien altres cèl·lules inflamatòries i de la pell com els limfòcits Th1 (TH1 CM) i els queratinòcits respectivament, tot això originaria la producció d'altres mediadors proinflamatoris importants però menys específics com el TNF α .

Sobre la base d'aquesta seqüència immunològica i tenint en comte el mecanisme d'acció dels fàrmacs biològics, en cas del bloqueig del TNF α es possible hipotetitzar que l'augment paradoxal de les poblacions Th1, Th17 i Th1/Th17 en el grup tractat amb adalimumab és degut al fet que el fàrmac actua quan la desregulació immunològica i la cascada inflamatòria ja ha estat instaurada, és a dir, d'una manera menys específica. Hi ha un bloqueig d'una citocina efectora important en el manteniment d'un ambient proinflamatori i en la inducció dels canvis histològics característics de la psoriasi però no bloca els mecanismes anteriors que indueixen la resposta anòmala. Per tant, no frena la cascada inflamatòria i es manté l'estimulació de la IL23 produïda per les cèl·lules dendrítiques

que continua dirigint la diferenciació dels limfòcits T CD4 cap a limfòcits Th17 CM i Th1 CM. En canvi, si es tracta del bloqueig de la IL23 amb ustekinumab, sí que la resposta immunològica queda frenada al començament des de l'estimulació per les cèl·lules dendrítiques i, per tant, abans de la diferenciació cel·lular dels limfòcits T CD4 CM cap a cèl·lules Th1 i Th17. La manca de l'estímul per la IL23 en els pacients tractats amb ustekinumab pot ser la causa que no s'observin els canvis en les subpoblacions de limfòcits T CD4 CM detectats en el grup tractat amb adalimumab.

On s'han trobat diferències en la teràpia amb ustekinumab ha estat en el més gran nombre de limfòcits T CD8 comparats amb el grup control, aquest fet pot ser resultat d'un mecanisme compensatori per manca de resposta Th17 que no es dona en el grup tractat amb anti-TNF α , no obstant això, són resultats preliminars que s'haurien de confirmar en estudis futurs.

Tot i que no hi ha estudis de psoriasi que evaluïn les poblacions limfocitàries en pacients que reben tractament amb fàrmacs biològics, els resultats presents són similars a les observacions prèvies de Dulic S. i cols en pacients amb artritis reumàtica, que descriuen un increment de les subpoblacions Th1 i Th17 en tractament amb anti-TNF α ¹⁷. No obstant això, altres estudis reporten resultats contraris als d'aquest estudi, per exemple, una disminució de les cèl·lules T CD8 i T CD4¹⁸ a diferència de nosaltres que no hem observat canvis, o una disminució de les cèl·lules Th17 en pacients tractats amb anti-TNF α ¹⁹. Pel que fa a les cèl·lules T reguladores, s'ha descrit que pacients psoriàsics que abans del tractament presentaven nivells baixos de limfòcits T reguladors, recuperaven els nivells normals un cop instaurat el fàrmac anti-TNF α ²⁰, fenomen que podria concordar amb els nostres resultats ja que tant el grup tractat amb adalimumab com el grup tractat amb ustekinumab no presentaven diferències amb el grup control i per tant, els nivells eren normals.

És important remarcar que gairebé tots els treballs publicats d'estudis immunològics en el seguiment de tractaments biològics s'han fet en pacients afectats d'altres patologies inflamatòries sistèmiques com malaltia de Crohn, artritis reumàtica o uveïtis. Per tant, calen

més estudis immunològics en malaltia psoriàsica que avaluin els canvis en les poblacions limfocitàries per a poder arribar a conclusions en aquesta patologia.

CONCLUSIONS

Els pacient en règims de llarga durada tractats amb adalimumab i amb ustekinumab presenten diferències en les poblacions de limfòcits T memòria central de sang perifèrica comparats amb la població general, però aquestes diferències no es tradueixen en un més gran risc d'infecció o de malignitat.

Per manca d'estudis immunològics en la malaltia psoriàsica considerem els presents resultats d'un valor afegit i poden ser un punt de partida per a altres tipus d'estudi. Hem aconseguit estudiar parcialment els eixos implicats en la patologia, per tant és important completar-lo amb els pacients tractats amb anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), ja que el bloqueig té lloc en un altre punt de la cascada inflamatòria i podríem veure diferències amb relació als grups estudiats sobre la base dels mecanisme d'acció del fàrmac. També considerem

d'importància la realització de l'estudi del grup prospectiu abans i després de rebre tractament, que permetria definir l'estat immunològic a nivell basal de la malaltia i valorar si els canvis observats són imputables al tractament biològic o a l'evolució. Actualment, tots aquests estudis es fan al laboratori per poder donar resposta a les qüestions plantejades.

Finalment, cal recalcar la importància d'orientar tots aquests estudis a la recerca de biomarcadors d'activitat inflamatòria o de resposta al tractament que puguin ajudar a gestionar millor la clínica dels pacients. L'estudi del perfil immunitari en cada pacient previ al tractament podria servir per seleccionar el tractament individualitzat més adequat i fer-ne un seguiment amb l'objectiu de predir i anticipar possibles esdeveniments adversos o la manca de resposta al tractament.

Agraïments

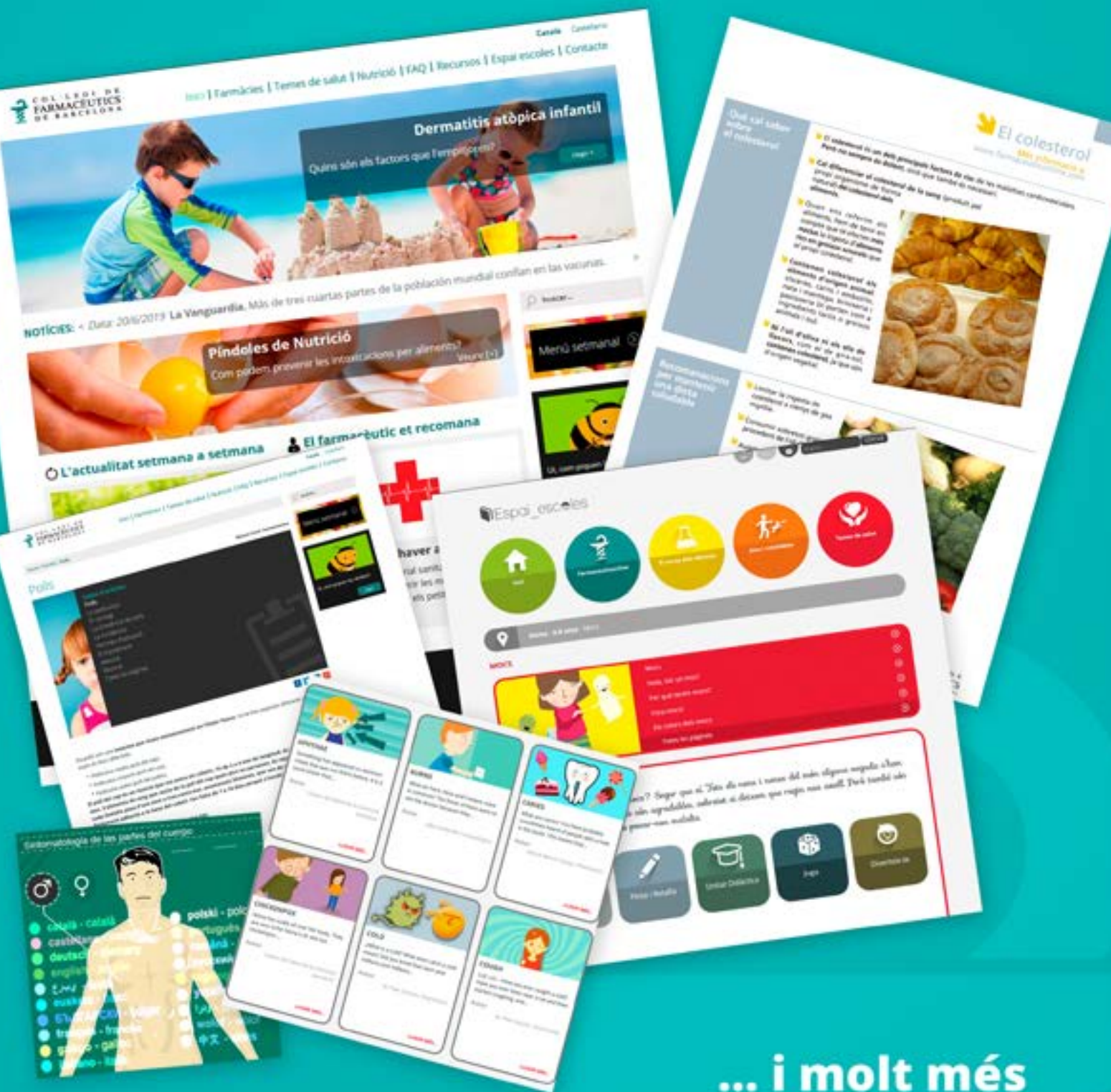
Agraïm a la Junta Científica en representació de tot el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona per haver fet possible aquest estudi.

BIBLIOGRAFIA

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; doi: 10.1038/nrdp.2016.82.
2. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest. Dermatol*. 2015; 135: 984-991.
3. WHO. World psoriasis day-document EB133.R2, agenda item 6.2. May 30, 2013. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB133/B133_R2-en.pdf.
4. Boehncke W-H, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386:983-94.
5. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol*. 2018; 45(3):264-272.
6. Rønholdt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 1;18(11).
7. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol*. 2005; 152:597-615.
8. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:1029-72.
9. Baumgart DC, Misery L, Naeyaert S and Taylor PC. Biological Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Can Biosimilars Reduce Access Inequities?. *Front Pharmacol*. 2019; 10:279.
10. SOPs and CATs. Standard Operating Procedures (SOPs). HIP-C Protocol whole blood v3.3. 2018.
11. Mahnke YD, Brodie TM, Sallusto F, Roederer M and Lugli E. The who's who of T-cell differentiation: Human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol*. 2013; 43:2797-2809.
12. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD and Xia B. CD4+ T Cells: Differentiation and Functions. *Clin Dev Immunol*. 2012; doi: 10.1155/2012/925135.
13. Mousset CM, Hobo W, Woestenrenk R, Preijers F, Dolstra, et al. Comprehensive Phenotyping of T Cells Using Flow Cytometry. *Cytometry A*. 2019; doi: 10.1002/cyto.a.23724.
14. Lefebvre JS, Haynes L. Aging of the CD4 T cell compartment. *Open Longev Sci*. 2012; doi: 10.2174/1876326X01206010083.
15. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:522-528.
16. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016; 38:11-27.
17. Dulic S, Vársárhelyi Z, Sava F, Berta L, Szalay B, et al. T-Cell Subsets in Rheumatoid Arthritis Patients on Long-Term Anti-TNF or IL-6 Receptor Blocker Therapy. *Mediators Inflamm*. 2017; doi: 10.1155/2017/6894374.
18. M. Benucci, G. Saviola, P. Baiardi, M. Manfredi, P. S. Puttini, et al. Determinants of risk infection during therapy with anti TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2012; 6:33-37.
19. Yue C, You X, Zhao L, Wang H, Tang F, et al. The effects of adalimumab and methotrexate treatment on peripheral Th17 cells and IL-17/IL-6 secretion in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2010; 30(12):1553-7.
20. Keijsers RR, Joosten I, Hendriks AG, Koenen HJ, van Erp PE, et al. Balance of Treg versus T-effector cells during systemic treatment with adalimumab and topical treatment with calcipotriol-betamethasone dipropionate ointment. *Exp Dermatol*. 2015;24(1):65-7.

El farmacèuticonline sempre al teu costat

www.farmacèuticonline.com



... i molt més

BEQUES COL·LEGIALS

Bicarbonat nebulitzat, una de les peces que faltava per evitar les infeccions en la fibrosi quística

N. Rudi, Fundació Privada Hospital Asil de Granollers. Servei de Farmàcia. Granollers. CP 08402.

A. Vasquez, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí. Servei de Pediatria. Unitat de Fibrosi Quística. Sabadell. CP 08208. Universitat Rovira i Virgili, Departament de Biomedicina, Facultat de medicina. Reus, Spain.

M. Bosque-García, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí. Servei de Pediatria. Unitat de Fibrosi Quística. Sabadell. CP 08208.

A. Estefanell, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí. Servei de Farmàcia. Sabadell. CP 08208.

M. Q. Gorgas, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Servei de Farmàcia. Barcelona. CP 08035.

INTRODUCCIÓ

La fibrosi quística (FQ) és una malaltia autosòmica recessiva que afecta 70.000 individus arreu del món, principalment a Europa, però també se n'han descrits casos en totes les ètnies¹. S'han identificat més de 1.900 tipus de mutacions, però només 26 apareixen en el 90% dels pacients amb FQ, amb la $\Delta F508$ com la més freqüent, responsable del 75% del total de mutacions al Regne Unit².

A la dècada dels 80, al cromosoma 7q31.2, va ser localitzada una alteració del gen responsable de codificar una proteïna anomenada CFTR amb la funció de ser un canal de clor ATP i AMPc dependent, anomenat proteïna reguladora de la conductància transmembranaral (CFTR)³.

La CFTR és una proteïna complexa que presenta gran semblança amb la família de proteïnes ABC (casset d'unió a ATP). Aquestes són proteïnes integrals de membrana que contenen dos segments repetits constituïts per dos dominis transmembranals (TMD1 i TMD2) organitzats en sis segments (TM1-TM12) que travessen la membrana cel·lular i formen un porus que constitueix el canal de clor^{4,5}. A més, presenta altres dos dominis que interaccionen amb ATP (NBD1 i NBD2). Finalment, la CFTR presenta una tercera peça d'engranatge que és el domini regulador (domini R), absent a la resta de proteïnes ABC⁴ (figura A.1).

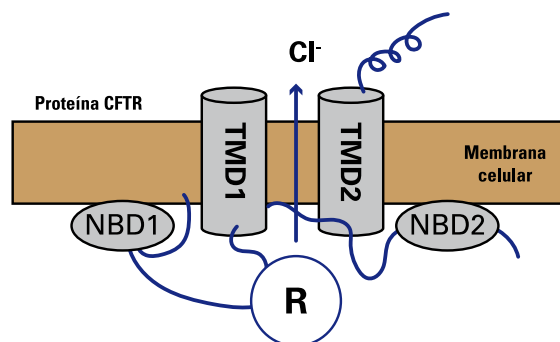
Els dominis NBD presenten seqüències conservades en les proteïnes que uneixen i hidrolitzen ATP. S'ha proposat que l'NBD1 es fosforila després d'una fosforilació parcial del domini R, acció que permet l'obertura

del canal, mentre que la fosforilació completa del domini R porta a la fosforilació de la NBD2 i provoca el tancament de la cadena de manera que el grau de fosforilació del domini R regula l'activitat d'obertura i tancament del canal^{5,6}.

La mutació del gen produeix una proteïna CFTR absent o disfuncional que comporta un desequilibri electrolític en la membrana apical de les cèl·lules epitelials i produeix una alteració iònica: hiposecreció de clor i bicarbonat amb hiperabsorció de sodi. Aquesta alteració causa un augment de la viscositat del moc en els diferents teixits que contenen aquests tipus de cèl·lules com la via aèria, el conducte pancreàtic, les glàndules sudorípares, el conducte biliar, l'intestí i el tracte reproductiu^{1,2}.

Hi ha evidències experimentals que demostren que la CFTR a més de ser un canal de clor dependent d'AMPc,

Figura A.1. Proteïna CFTR amb dos dominis transmembranals TMD1 i TMD2 que travessen la membrana i formen el canal de clor. També els altres dos dominis NBD1 i NBD2 que interaccionen amb ATP i una tercera peça d'engranatge que és el domini regulador R.



pot tenir altres funcions, per exemple, el transport de bicarbonat i la regulació d'altres canals endògens de clor i calci⁷.

Articles publicats prèviament havien confirmat que el canal de CFTR inclou el transport de bicarbonat^{8,9}. Al 2012, Gustafsson va estudiar el mecanisme intestinal secretor de mucina en models de ratolins amb FQ i va observar que les concentracions elevades de bicarbonat eren necessàries per a la secreció correcta de mucina MUC2.

La mucina MUC2 està embolicada en els grànuls de les cèl·lules globet. Com a resultat del baix pH en aquestes vesícules i una concentració elevada de calci es produeix l'activació de la MUC2 que forma un anell de sis cares no covalents que es converteixen en una gran cadena d'agregats. D'aquesta manera, s'emmagatzema MUC2 altament condensada. Per desplegar aquests agregats, el pH ha d'augmentar i sobretot el calci ha de ser eliminat. El bicarbonat reacciona amb el calci i forma CaHCO_3 alhora que eleva el pH. La formació de CaHCO_3 elimina ràpidament el calci que queda lliure i produeix la ruptura dels agregats de MUC2, fet que porta a l'expansió de mucina per formar moc normal (figura A.2).

Si el moc és alliberat en absència d'una CFTR funcional o de bicarbonat basolateral, que supleix en part l'acció de la cadena de CFTR, la mucina no s'expandirà

normalment i el moc es mantindrà unit a l'epiteli i no podrà ser expulsat amb facilitat⁸.

En la via aèria dels pacients amb FQ es produeix un mecanisme similar: les cèl·lules globet respiratòries expressen la mucina MUC5AC, molt similar a la MUC2 de l'intestí. No hi ha estudis formals que demostrin l'adherència de MUC5AC a l'epiteli respiratori, però per la similitud estructural que té amb MUC2 és esperable que sigui així⁸.

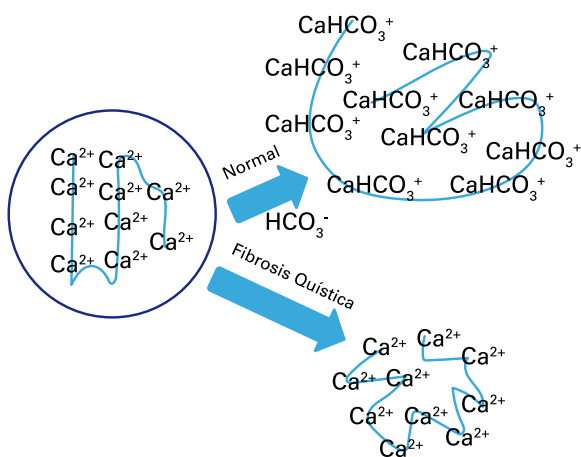
L'epiteli de la via aèria està cobert d'una capa prima de líquid pericil·liar (ASL), que és vital per al manteniment d'una via respiratòria saludable. Com hem dit anteriorment, actualment està ben establert que l'alteració funcional de la CFTR modifica la secreció de bicarbonat i de fluids en la via aèria i produeix un ASL àcid i viscos, degut, entre altres coses, a la persistència d'agregats de MUC5AC, que faciliten l'adherència bacteriana i disminueixen la capacitat bactericida mucocil·liar^{10,11}.

Hi ha pocs articles publicats que estudiïn el pH de l'ASL en condicions normals, al 2005, Ojoo va fer una comparació de pH de l'ASL mesurat per aire condensat exhalat (EBC) en pacients asmàtics, pacients sans i pacients amb FQ, i va evidenciar un pH ASL gairebé mig punt inferior en comparació als altres dos grups²¹. Posteriorment, al 2011, Liu va descriure el pH de l'ASL entorn del 7,9 en pacients sans²².

Alguns estudis han proposat que si el pH àcid de l'ASL disminueix la capacitat bactericida i augmenta la viscositat del moc, augmentant aquest pH es podrien disminuir les infeccions bacterianes de la via aèria.

La mucina ajuda a atrapar microorganismes, i a més a més, les glàndules submucoses secreten defensines, proteïnes antimicrobianes amb activitat a pH neutre o alcalí. En condicions ideals, tots dos mecanismes actuen de manera sinèrgica per afavorir l'activitat antimicrobiana⁹. En porcs amb FQ, s'ha comprovat una disminució en la capacitat bactericida, fins i tot poc temps després de néixer. El pH de la via aèria és més àcid en els porcs amb FQ que en els sans, de manera que les defensines actuen en condicions subòptimes. Aquesta observació suggereix que la fallida en la funció de la CFTR que depèn del bicarbonat, facilita la colonització de la via

Figura A.2. Grànuls de mucina MUC2. La presència del HCO_3^- reacciona amb el Ca^{2+} condensat als grànuls produint-se CaHCO_3 que es tradueix en mucina expandida



aèria^{9,11,12,13}.

En un estudi observacional de pacients amb FQ causada per la mutació G551D, tractats amb Ivacaftor, hi va haver evidències d'un decrement en la colonització per *Pseudomonas*, fet que suggereix que en restaurar la funció de CFTR, augmenta la capacitat antimicrobiana de l'ASL¹².

Pezzulo proposa, que si nebulitzem bicarbonat a la via aèria dels pacients amb FQ, augmentarà la capacitat bactericida i fins i tot es podrà prevenir la infecció inicial⁶. En l'estudi, comprova que el pH afecta l'activitat antimicrobiana de l'ASL que elimina ASL de porcs sans i aplicant *S. aureus* en reixetes amb ASL, d'aquesta manera diu que l'activitat bactericida és pH dependent, ja que a mesura que incrementa el pH disminueixen les UFC de *S. aureus*^{6,9}.

Probablement una solució per millorar la capacitat bactericida dels pacients amb FQ seria, d'una banda, millorar el pH de l'ASL nebulitzant bicarbonat, i d'altra banda actuar sobre la mutació CFTR.

En els estudis clínics amb fàrmacs, una de les grans preocupacions dels investigadors acostuma a ser la seguretat del fàrmac per al pacient i els possibles efectes adversos que puguin tenir. En el cas del bicarbonat, s'ha comprovat reiteradament la seguretat farmacèutica pel que fa a la via nebulitzada, ja que es tracta d'una teràpia àmpliament utilitzada en pacients amb intoxicació per clor. Un estudi fet a Kentucky, va analitzar l'efecte de la teràpia amb bicarbonat inhalat en 86 pacients intoxicats per clor, amb rangs d'edat compreses entre els 5 i els 71 anys. Els autors van observar que en la majoria dels casos hi va haver un increment de l'FEV1 i van concloure que no s'evidenciaven efectes adversos i que es tractava d'un fàrmac segur¹⁴. Posteriorment, múltiples autors han continuat estudiant l'efecte d'aquesta teràpia i han confirmat els resultats descrits^{15,16,17}.

Actualment, diferents grups de recerca (Pittsburg, Roma, Londres, entre altres) orientats a millorar la salut i la qualitat de vida dels pacients amb FQ, es centren en l'eficàcia del bicarbonat nebulitzat sobre l'ASL a FQ, però fins al moment només han aconseguit resultats d'experiències personals i no publicacions científiques.

Amb aquest estudi pretenem analitzar l'efecte del bicarbonat nebulitzat en la via aèria i la capacitat que té per disminuir la freqüència o l'aparició de *novo*, de les infeccions bacterianes, en pacients amb alteracions en la funció de CFTR.

OBJECTIUS

Objectiu principal

Valorar l'efecte del bicarbonat nebulitzat sobre les infeccions bacterianes en la via aèria en pacients amb diagnòstic d'FQ.

Objectius secundaris

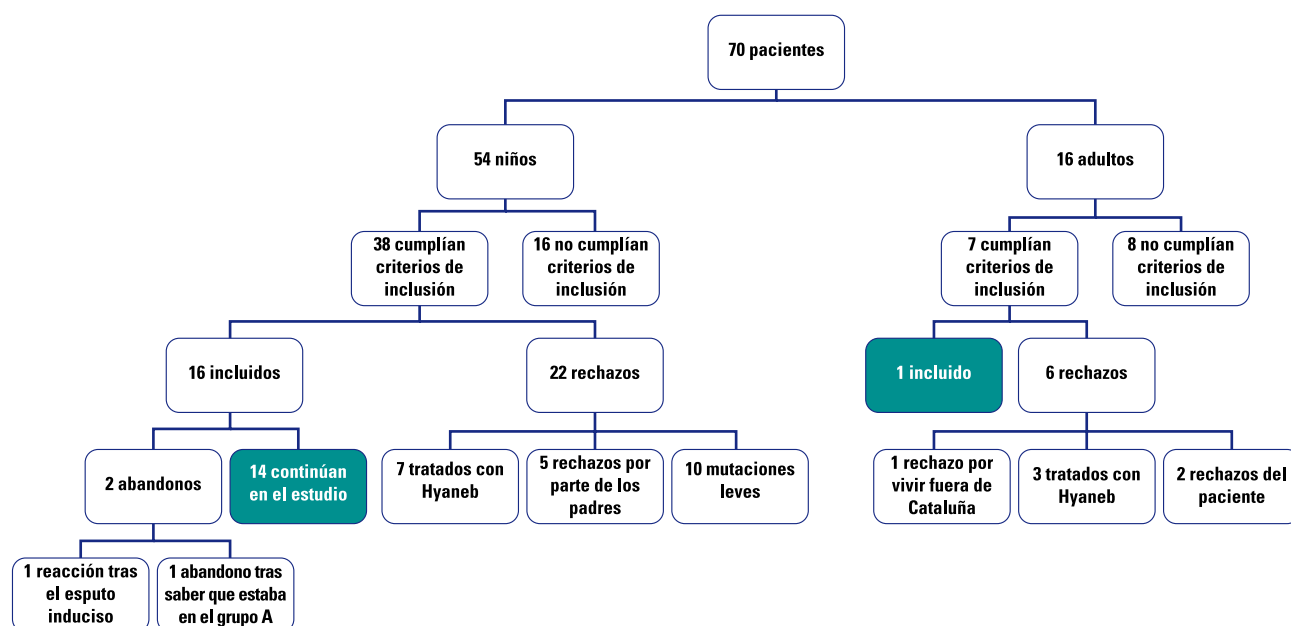
- Analitzar la variació del pH de la via aèria després de la teràpia amb bicarbonat nebulitzat.
- Valorar els canvis inflamatoris cel·lulars produïts en l'esput després de la nebulització amb bicarbonat.
- Comparar l'efecte del bicarbonat nebulitzat sobre l'obstrucció bronquial en la via aèria versus el sèrum salí hipertònic al 7% mitjançant el qüestionari tos de Leicester.
- Comparar el nombre de pacients amb colonització crònica, en ambdós grups, al final de l'estudi.
- Comparar la qualitat de vida dels pacients dels grups A (sèrum salí hipertònic 7%) i B (bicarbonat).
- Valorar l'adherència al tractament mitjançant el test de Morinsky-Green.
- Analitzar les possibles reaccions adverses detectades.

MATERIALS I MÈTODES

Població d'estudi

Assaig clínic aleatoritzat per estudiar 70 pacients tots majors de 6 anys i amb diagnòstic de FQ, atesos a la Unitat de Fibrosi Quística de l'Hospital Parc Taulí de Sabadell (figura A.3), 17 dels quals van ser inclosos en l'estudi ja que no presentaven cap criteri d'exclusió (taula B.1), des de setembre del 2017 a gener del 2019. Vam obtenir consentiment informat de cada pacient, posterior a l'explicació de la finalitat de l'assaig i després van anar a la consulta de farmàcia per fer l'aleatorització que va permetre crear els dos grups de tractament: A (control): grup nebulitzat amb sèrum salí hipertònic al 7% (SSH7%) 5ml. B (fàrmac): grup nebulitzat amb el bicarbonat sòdic 1M 3 ml + NaCl20% 2ml. Vam repartir els kits de tractament i vàrem explicar la tècnica de nebulització

Figura A.3. Població estudiada



corresponent al seu grup. A la primera visita mèdica es va obtenir un esput induït per valorar el pH de l'ASL, la cel·lularitat de la mostra i el creixement bacterià/fúngic a més de registrar pes i talla, fer una espirometria, passar un test de qualitat de vida CFQ-R que consta de set ítems generals per a totes les edats (físic, emocional, alimentació, tractament, cos, respiratori, digestiu) i sis ítems adaptats per grup edat (vitalitat, escola, rol, salut, social, pes), un qüestionari de tos de Leicester que valora el control de la tos per mitjà de tres ítems (físic, psicològic i social), una analítica amb nivells de vitamines A, D i E i coagulació i una mostra d'excrements per al test de Sobel. Cada dos mesos es van fer visites de control amb repetició de les exploracions excepte analítiques de sang i femta. A més, la consulta d'atenció farmacèutica va administrar el qüestionari de Morinsky-Green per valorar l'adherència al tractament mitjançant quatre preguntes dicotòmiques.

Aquest estudi s'ajusta als reglaments d'ètica establerts pel CEIC de la Fundació Parc Taulí i està avalat per l'Agència Espanyola de Medicament.

VARIABLES

- Nombre de cultius d'esput positius a *Pseudomonas*

obtinguts a cada visita de seguiment, durant l'any d'estudi.

- Nombre de cultius d'esput positius a *Staphilococos*, obtinguts a cada visita de seguiment durant l'any d'estudi.
- Nombre de cultius d'esput positius a altres bacteris, fongs o micobacteris, obtinguts a cada visita de seguiment, durant l'any d'estudi.
- Temps transcorregut entre el principi de l'estudi i el primer cultiu d'esput positiu.
- Canvis en el pH de l'ASL mesurat en l'esput induït

Taula B.1. Criteris d'inclusió i exclusió

Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió
Pacients d'ambdós gèneres amb diagnòstic d'FQ	Embaràs o període de lactància
FEV1 >40%	Saturació basal d'oxigen <92% o necessitats d'oxigen suplementari domiciliari
Edat superior a 6 anys	Hemoptisi massiva
Cultiu d'esput negatiu per <i>Pseudomonas</i>	Pacients colonitzats per <i>Pseudomonas</i>
Els pacients o un representant en nom seu que havien donat el consentiment informat per participar en l'estudi	Pacients que no eren capaços de seguir les valoracions de l'estudi segons el protocol.

Qualsevol circumstància que a criteri del metge representi un risc o un perjudici clínic a la participació del pacient en l'estudi o que pugui interferir en les valoracions

i EBC a cada una de les visites amb relació al valor basal.

- Nombre d'exacerbacions per pacient al final de l'estudi.
- Evolució respecte de la basal en el FEV1 per espirometria a cada una de les visites de l'estudi.
- Canvis en la cel·lularitat de l'esput induït a cada una de les visites.
- Nivells de vitamines A, D, E, temps de protrombina i temps de tromboplastina.
- Resultat del qüestionari de tos de Leicester a cada una de les visites.
- Canvis en la puntuació del test de qualitat de vida a cada una de les visites respecte al valor basal.
- Resultats del test d'adherència de Morinsky-Green.
- Registre de reaccions adverses.

INTERVENCIÓ DEL SERVEI DE FARMÀCIA

A la consulta d'Atenció Farmacèutica es va explicar com fer la preparació de les solucions tant de SSH al 7% com de la solució bicarbonatada. També es va informar de com conservar-les, dels possibles efectes secundaris després d'administrar, de la importància d'adequada adherència al tractament i vam proporcionar informació escrita per reforçar l'educació al pacient a més a més del telèfon de contacte per resoldre dubtes que poguessin sortir. Es van dispensar els sèrums necessaris i el material sanitari per preparar-los juntament amb la resta de medicació concomitant.

La primera administració de fàrmacs es va realitzar a l'hospital, amb supervisió mèdica, prèvia inhalació de 5 puf de salbutamol amb càmera inhalatòria. A partir d'aquí vam dir als pacients que continuessin amb la teràpia nebulitzada corresponent cada 12 hores.

Mensualment, vam dispensar els sèrums i el material necessari per fer la preparació, vam fer el seguiment farmacoterapèutic, amb un èmfasi especial en el mètode de preparació i de conservació de les solucions hipertòniques. Cada dos mesos valoràvem l'adherència al tractament mitjançant el test de Morinsky-Green.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

La descripció de les variables qualitatives va ser mitjançant freqüències absolutes i relatives. Per a les quan-

titatives vam calcular la mitjana, la desviació estàndard, els rangs interquartílics, mínim i màxim. Les variables quantitatives discretes van ser analitzades com si fossin qualitatives. Per als estadístics de tendència central vam calcular els intervals poblacionals a un nivell de confiança del 95%. La descripció de les variables va ser global. El nivell de la significació estadística va ser fixat a un p-valor $\leq 0,05$.

RESULTATS PRELIMINARS

Característiques de les poblacionals inicials

L'estudi es va plantejar sobre una població total de 70 pacients (54 menors i 16 adults) que corresponien a tots els pacients FQ majors de 6 anys atesos a l'Hospital de Sabadell, d'aquests, 17 van ser inclosos en l'estudi i hi van haver dos abandonaments en la primera visita (figura A.3, taules B.2 i B.3).

La mitjana d'edat dels pacients inclosos era d'11 anys $\pm 3,9$ DE, amb una distribució home/dona 1: 1. El 88%

Tabla B.2. Característiques generals de la població

Edat (anys)	6-18
Gènere	8 homes 9 dones
Cribatge neonatal alterat	15
Test de la suor alterat	17
Suficient pancreàtic	5
Insuficient pancreàtic	12
Cultius bacterians	9 negatius 8 <i>Staphylococcus aureus</i> 1 <i>Bordetella pertussis</i>

Tabla B.3. Distribució de mutacions per pacient

N. pacients	Mutacions
1	DelF508/R334W
2	DelI508F/DelI508F
3	DelI508F/E92K
4	DelI508F/E92K
5	DelI508F/DelI508F
6	DelI508F/DelI508F
7	DelI508F/G85V
8	DelI508F/R347P
9	DelI508F/DelI508F
10	DelI508F/G542X
11	DelI508F/2347Gdel
12	DelI508F/N1003K
13	G542X/L206W
14	DelI508F / R1066C
15	DelI508F/296+3insT
16	DelI508F/DelI508F
17	DelI508F/G542X

dels pacients¹⁵ van ser diagnosticats per cribratge neonatal i dos, per clínica. La mitjana en el resultat del test de la suor va ser de 104 +/- 11 mEq/L al mes de vida i 98 +/- 13 mEq/L als dos mesos. EL 70% dels pacients van resultar insuficients pancreàtics i la mutació Delf508 va estar present en el 94% dels casos. El 29% van ser ho-

mozigots.

La mitjana inicial de pH de l'ASL en el grup A va ser de 6,80 +/- 0,28DE i en el grup B 6,73 +/- 0,08DE, dades que confirmen la hipòtesi de l'acidesa de l'ASL en els pacients amb alteració de la CFTR. La mitjana de la funció pulmonar mesurada pel volum expiratori forçat en el primer segon (FEV1%) en ambdós grups va ser de 96% +/- 10,1DE (gràfic C.1), sense trobar correlació, en començar l'assaig, entre un pH més àcid i una funció pulmonar pitjor.

No vam observar variacions significatives de pH en l'evolució dels grups de tractament (gràfic C.2), però s'observa una tendència important en la millora de la funció pulmonar del grup B tractat amb bicarbonat nebulitzat comparat amb el grup A tractat amb SSH7% si bé aquesta millora no és significativa ($p > 0,5$) (gràfic C.3).

pH de l'ASL àcid i infeccions

El 55% dels pacients del grup A i el 37,5% dels del grup B van presentar cultiu positiu a l'inici de l'estudi. L'únic germen aïllat en ambdós grups va ser el *Staphylococcus aureus* i només un pacient del grup A va presentar coinfecció amb *Bordetella pertussis*. No vam evidenciar creixement fúngic ni de micobacteris en els cultius corresponents.

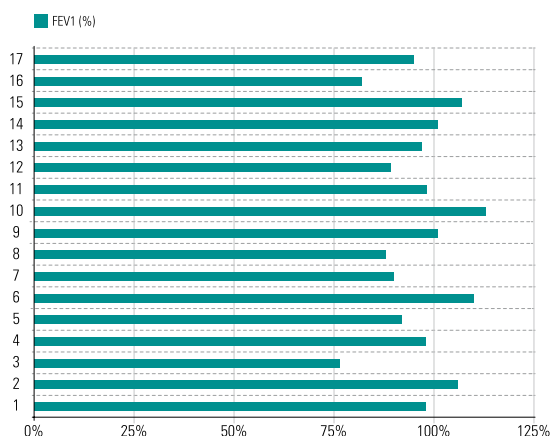
Posteriorment, es va observar tendència a la negativització dels cultius en el grup B (gràfic C.4), però en tres pacients d'aquest grup es va aïllar *Pseudomonas aeruginosa* en un cultiu, sense identificar soques mucoides. Dos pacients van ser tractats amb una tanda d'antibiòtic oral antipseudomonas amb resolució de la infecció i el tercer pacient va persistir positiu durant dos cultius consecutius amb posterior resolució. La primoinfecció per *Pseudomonas* es va objectivar a les vuit setmanes de l'inici del tractament amb bicarbonat nebulitzat i en tots dos casos el pH de l'ASL va ser el més baix del grup (pH 6,66 i 6,65 respectivament).

No es van trobar diferències entre el percentatge de colonització per *Staphylococcus aureus* en els grups de tractament al llarg de l'estudi (un pacient al grup A, dos pacients al grup B).

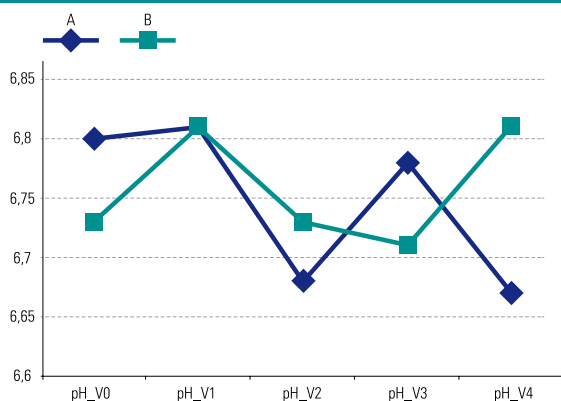
pH del ASL àcid i inflamació

En el recompte cel·lular inicial de la part sòlida de la

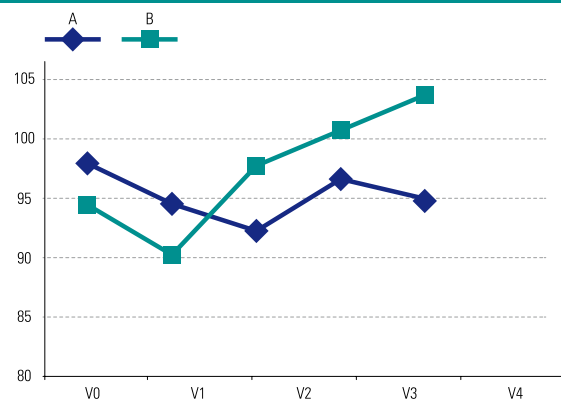
Gràfic C.1. FEV1% a la visita basal (V0) de cada pacient



Gràfic C.2. Evolució de les mitjanes de pH de l'ASL segons grup de tractament. Grup A: control. Grup B: bicarbonat



Gràfic C.3. Evolució de les mitjanes de FEV1% segons el grup de tractament. Grup A: control. Grup B: bicarbonat



mostra d'esput induït, la inflamació neutrofílica va ser predominant en tots els pacients amb un recompte mitjà de 78,6% neutres $\pm$ 7,7DE. Només en dos casos es van observar nivells elevats d'eosinòfils i en tots dos pacients els valors de pH van ser els més àcids registrats (pH pacient grup A: 6,63; pH pacient grup B: 6,68).

Posteriorment, es va observar una tendència general a la disminució de la inflamació neutrofílica en ambdós grups, sense ser una dada significativa. A més, es va observar més dificultat en l'obtenció de mostra per esput induït en el grup B a causa d'una disminució en l'expectoració respecte al grup A que es va mantenir estable en el temps (gràfic C.5).

pH de l'ASL i adherència al tractament

En totes les visites de seguiment, en el grup B l'adherència va ser superior comparada amb el grup A. En ambdós grups es va objectivar caiguda en l'adherència,

durant els mesos d'estiu, que vam relacionar amb una disminució dels valors mitjans de pH d'ASL però que no es va traduir en un empitjorament de la funció pulmonar. Sense diferències significatives entre grups en cap dels paràmetres descrits.

En analitzar les respostes dels nou qüestionaris que van resultar no adherents, el 100% dels casos va afirmar oblidar d'administrar-se la medicació per tractar la malaltia i d'aquests, un 44,4% (grup A) i un 22% (grup B) va afirmar haver deixat d'administrar-se la medicació si es trobava malament. D'altra banda, cap pacient va referir haver abandonat la medicació si es trobava bé.

pH del ASL àcid i control de tos

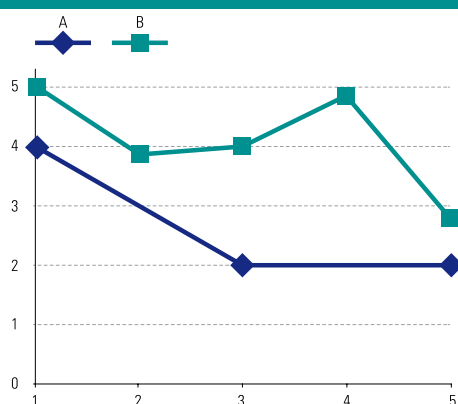
Si analitzem el qüestionari de tos de Leicester que mesura el control del pacient sobre la tos i com l'afecta en l'entorn físic, psicològic i social, no vam veure correlació entre els nivells més baixos de pH i les pitjors puntuacions en el qüestionari, no obstant això, sí que vam evidenciar caiguda de les puntuacions al llarg del temps en les tres esferes, en ambdós grups.

Intervencions en la qualitat de vida

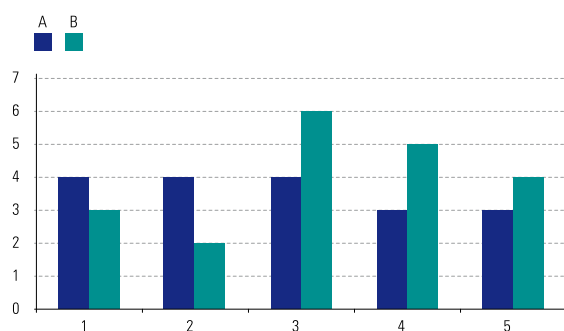
Pel que fa al test de qualitat de vida CFQ-R no hi va haver diferències entre grups en els ítems físic (tolerància a l'esport i activitat física), emocional (preocupacions a l'entorn del benestar i la salut, visió de la mort), pes (augment o pèrdua en els controls mèdics), respiratori (percepció de tos, sibilants, augment d'esput) i digestiu (percepció de gasos, dolor abdominal, diarrea).

Vam observar superioritat del grup A en comparació amb el B en els ítem de vitalitat (percepció de l'humor,

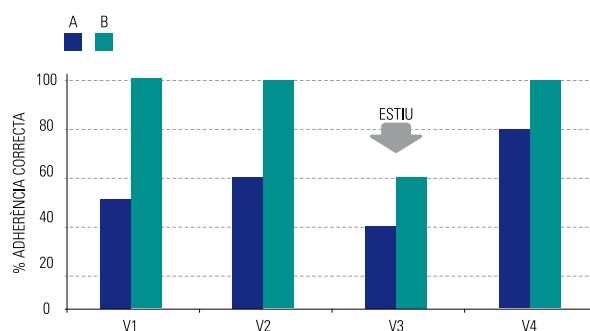
Gràfic C.4. Evolució de cultius negatius segons grups de tractament



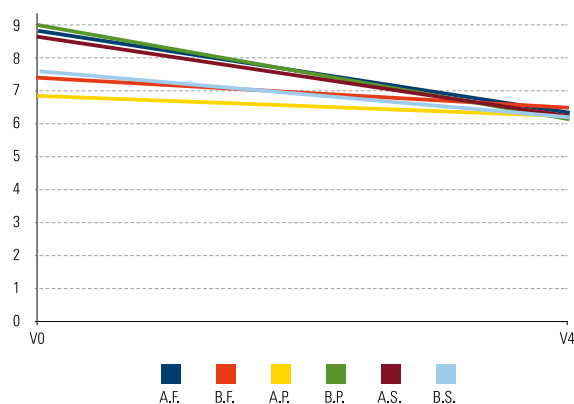
Gràfic C.5. Evolució de les mostres d'esput induït insuficients per l'anàlisi de cel·lularitat, dividides per grup de treball. Grup A: control. Grup B: bicarbonat



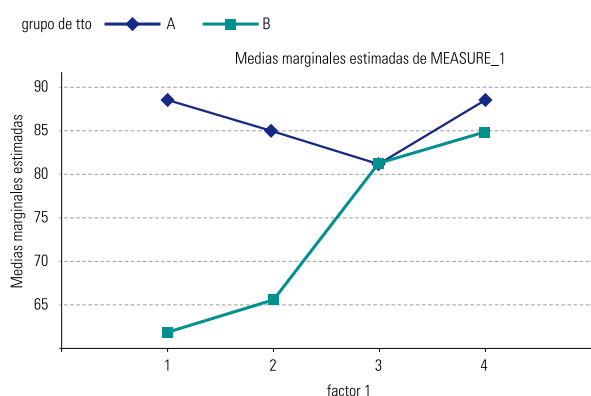
Gràfic C.6. Evolució de l'adherència al tractament mesurada pel qüestionari Morinsky-Green, dividida per grup de treball. Grup A: control. Grup B: bicarbonat



Gràfic C.7



Gràfic C.8. Mitjanes marginals de l'ítem salut a cada visita de seguiment, dividides per grups de tractament. Grup A: control. Grup B: bicarbonat



Taula B.4 y Gràfic C.7. Qüestionari de tos de Leicester. Mitjanes de cada grup en els diferents ítems, a la visita inicial (V0) i a la visita 4 (V4). A.F: grup A ítem físic; B.F: grup B ítem físic; A.P: grup A ítem psicològic; B.P: grup B ítem psicològic; A.S: grup A ítem social; B.S: grup B ítem social. (p>0,05).

Visites	A.F	B.F	A.P	B.S	A.S	B.S
V0	8,79	7,31	6,86	9	8,71	7,38
V4	6,29	6,49	6,28	6,2	6,58	6,39

cansament, estat d'alegria o tristesa), menjar (gana), tractament (temps invertit en les teràpies) i social (relacions amb els amics). No obstant això, en l'ítem *salut*, que es refereix a la percepció del benestar i la salut propis, el grup B va obtenir millors puntuacions. No hi van haver diferències significatives en cap aspecte.

Reaccions adverses

No hi van haver reaccions adverses greus. Al grup A, un pacient i tres del grup B, en la V1 van referir picor de coll després de les primeres dosis de tractament, que posteriorment va desaparèixer.

DISCUSSIÓ

pH de l'ASL i la implicació clínica

La mitjana de pH de l'ASL a la visita basal, obtinguda mitjançant mostres d'esput induït va ser de 6,765 +/- 0,28DE. Comparada amb els estudis de pH descrits prèviament per Ojoo el 2005, Pezzulo el 2012 i el grup Australià a 2017^{11,12,14}, confirma la hipòtesi del pH de l'ASL a causa de la descompensació del bicarbonat en l'ASL. Si comparem els nostres valors amb pacients no FQ observem un pH inferior en els FQ, però, cal tenir en compte les diferències existents entre les tècniques emprades per mesurar els pH, de manera que només podem parlar de tendències.

Pel que fa a l'evolució del pH de l'ASL no vam observar variacions significatives entre els grups de tractament (gràfic C.2), però si que vam trobar una tendència important a la millora de la funció pulmonar en el grup B tractat amb bicarbonat nebulitzat (gràfic C.3), probablement perquè en augmentar les concentracions de bicarbonat en l'ASL es produeix l'expansió de la mucina MU-C5AC que comporta la formació d'un moc menys espès i facilita l'expectoració⁸. Això es tradueix en el qüestionari de tos de Leicester amb una millor puntuació en l'ítem físic del grup B i en el qüestionari de qualitat de vida amb un increment en la valoració de l'ítem *salut* referit a la percepció del benestar i de la salut que té el pacient sobre ell mateix. Actualment, tots sabem que un dels objectius fonamentals de les noves teràpies va enfocat a millorar la funció pulmonar més la qualitat de vida i d'aquesta forma aconseguir una adherència correcta als tractaments. Aquest estudi ha servit per observar que la teràpia amb bicarbonat nebulitzat aconsegueix els tres objectius fonamentals descrits.

No obstant, les baixes puntuacions del grup B en els ítem relacionats amb aspectes socials i psicològics, tant en el qüestionari de tos de Leicester com en el CFQ-R, ens fa pensar que si bé la freqüència i el temps invertit en la nebulització amb bicarbonat són exactament iguals que en les nebulitzacions amb SSH7%, l'acceptació d'una nova teràpia pot estar relacionada amb una percepció errònia d'empitjorament o amb una sensació de més temps invertit en els tractaments.

Pel que fa a la cel·lularitat observada en l'esput induït, el predomini va ser d'inflamació neutrofílica. Posteriorment, vam observar una tendència general a la disminució de la inflamació en ambdós grups, sense que la dada fos significativa. A més, vam trobar més dificultat per obtenir la mostra per esput induït al grup B a causa d'una disminució en l'expectoració comparat amb el grup A que es va mantenir estable en el temps (gràfic C.5).

Un estudi publicat fa poc per Schultz¹⁴ demostra que en pacients no FQ hi ha una correlació inversa entre el recompte cel·lular i els nivells de pH d'ASL recollit per rentat broncoalveolar, però en pacients FQ no va observar correlació entre nivells de pH de l'ASL i marcadors inflamatoris com el recompte de neutròfils, macròfags o IL-8, només va demostrar correlació entre nivells baixos de pH de l'ASL i recompte total cel·lular en pacients FQ.

Un 55% de pacients del grup A i un 37,5% del grup B van presentar cultiu positiu en començar l'estudi. L'únic germen aïllat en ambdós grups va ser el *Staphylococcus aureus*, germen que sovint es considera colonitzador d'aquests pacients FQ però que actualment se li atribueix una implicació fisiopatològica discutible. Estudis publicats últimament suggereixen que la presència en la flora respiratòria dels pacients FQ podria estar relacionada amb un deteriorament respiratori precoç per una resposta inflamatòria elevada, a més d'un guany ponderal baix²³, de manera que la teràpia d'eradicació es podria relacionar amb un increment de la funció pulmonar²⁴. Tanmateix, altres estudis suggereixen que la presència d'aquest germen protegeix al pacient de la colonització agressiva per *Pseudomonas*, germen responsable d'exacerbacions freqüents i del deteriorament important de la funció pulmonar i de la qualitat de vida^{25,26}.

En relació a les *Pseudomonas*, hi ha estudis que assenyalen que el bicarbonat pot ajudar terapèuticament a prevenir la colonització i la formació del biofilm de bacteris associats a FQ, en augmentar els nivells d'AMPc intracel·lular. Es creu que la formació de biofilm en gran mesura està regulada per les molècules missatgeres secundàries cAMP i cGMP en cèl·lules bacterianes. Un augment en les concentracions de cAMP

intracel·lular conjuntament amb una disminució en els nivells de cGMP va associada a la producció de factors de virulència aguda i, per tant, de menor formació de biofilm. Sabem que el bicarbonat estimula la formació d'AMPc intracel·lular²⁸, que és una marca distintiva dels factors de virulència de *Pseudomonas aeruginosa* que disminueixen quan els bacteris formen biofilms en una infecció crònica²⁹. En aquest assaig clínic, tres pacients del grup tractat amb bicarbonat nebulitzat van resultar positius a *Pseudomona* en un dels cultius seriatos d'esput recollits en les visites de control, però, en cap cas hi va haver colonització crònica per *Pseudomonas* i, per tant, probabilitats baixes de formació de biofilm. Les nostres dades no només confirmen les nocions anteriors, sinó que també agreguen raons addicionals per considerar el bicarbonat inhalat una teràpia potencial, especialment en el context de la FQ en la qual la secreció defectuosa de bicarbonat és un defecte bàsic ben establert²⁷.

CONCLUSIONS I RECOMANACIONS

En aquest estudi hem vist que hi ha una tendència important a millorar la funció pulmonar associada al tractament amb bicarbonat nebulitzat cada 12 hores, mesurada per FEV1%, que es tradueix en una millora en la qualitat de vida mesurada pel qüestionari CFQ-R, domini salut. També observem bona adherència a aquest tractament i sembla ser una teràpia segura. No obstant això, tot i veure una tendència menor a la sobreinfecció bacteriana respiratòria, persisteixen les sobreinfeccions per *Pseudomonas* i *Staphylococcus aureus*.

Recomanem continuar fent més estudis sobre el pH de l'ASL en pacients sans i en pacients FQ per observar els efectes beneficiosos del bicarbonat nebulitzat en pacients amb aquesta malaltia.

AGRAÏMENTS

A l'equip de pediatria i pneumologia, infermeria, auxiliars d'infermeria, farmacèutics i fisioterapeutes de la Unitat de Fibrosi Quística tant de pediatria com d'adults de l'Hospital de Sabadell, per la seva col·laboració i un treball i una vocació de servei excel·lents. Són els responsables de fer que aquesta malaltia sigui cada vegada més suportable i que millori la qualitat de vida dels que la pateixen.

A la Universitat Rovira Virgili i la Universitat Autònoma de Barcelona per incentivar el desenvolupament de la carrera científica, especialment a la doctora Natàlia Ferre per la seva col·laboració en l'anàlisi de les dades.

Al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Sabadell per la seva col·laboració absoluta i un excel·lent treball en el processament de les mostres.

A l'Institut de Recerca i Innovació Parc Taulí per concedir-nos la beca de recerca i innovació de la CSPT 2015-2016,

gràcies a ells vam poder posar en marxa el projecte.

Al Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB), per atorgar-nos la Beca de recerca 2016-2017. Sense la seva col·laboració no hauria estat possible finalitzar el projecte.

Als pacients i els seus familiars que un dia darre l'altre col·laboren en estudis que fan possible els avenços en la recerca de millors condicions de salut, són un exemple d'integritat i amb amor i cura els dediquem el nostre treball de cada dia.

BIBLIOGRAFIA

- Garry R. Cutting. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat RevGenet.* 2015 January ; 16(1): 45–56.
- <http://www.cfmedicine.com/htmldocs/CFTest/genetics.htm>
- Paranjape SM; et al. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review.* 2014 May; 35:194.
- Vankeerberghen A; et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing proteïna with pleiotropic functions. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2002; 1:13-29.
- Orozco L; et al. Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev Invest Clin.* 2006; 58 (2): 139-152.
- Pezzulo AA; et al. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature.* 2013 January; 487 (7405): 109-113.
- Choi JY; et al. Aberrant CFTR-dependent HCO₃⁻ transport mutations associated with cystic fibrosis. *Nature.* 2001 March 1; 410(6824): 94–97.
- Gustafsson JK; et al. Bicarbonate and functional CFTR channel are required for proper mucin secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype. *J. Exp. Med.* 2012; 209 (7): 1263-1272.
- Borowitz D. CFTR, Bicarbonate, and the Pathophysiology of Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2015; 50: S24-S30.
- Poulsen JH; et al. Bicarbonate conductance an pH regulatory capability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Proc. Natl. Acad.* 1994 June; (91): 5340-5344.
- Garnet JP; et al. Elevated Paracellular glucose flux across Cystic Fibrosis Airway Epithelial Monolayers Is An Important Factor For Pseudomonas aeruginosa Growth. 2013; PLoS ONE 8(10): e76283.
- Ojoo J C; et al. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005;60:22-26.
- Heltshe SL; et al. GOAL (the G551D observation-AL) investigators of the cystic fibrosis foundation therapeutics development network. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with G551D-CFRT treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis.* 2015;60:703-712.
- Schultz A; et al. Airway surface liquid pH is no acidic in children with cystic fibrosis.
- Wine JJ. Cystic fibrosis: The bicarbonate before chloride hypothesis. *Current Biology.* 2001; 11:R463-R466.
- Quittner AL; et al. Development and Validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: A Health-Related Quality-of-Life Measure for Cystic Fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2347-2354.
- Olveira G; et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR 14+ Spain). *Arch Bronconeumol.* 2010;46(4):165–175.
- Del Corral T; et al. Validación de la versión española del cuestionario de tos Leicester en niños con fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología (English Edition), Volume 52, Issue 2, February 2016, Pages 63-69 Archivos de Bronconeumología (English Edition), Volume 52, Issue 2, February 2016, Pages 63-69 Archivos de Bronconeumología (English Edition), Volume 52, Issue 2, February 2016, Pages 63-69 Arch Bronconeumol.* 2016;52(2):63-69.
- Lei Liu; et al. Determinants of exhaled breath condensate pH in large population with asthma. *Chest.* 2011;139(2):328-336.
- Stephenson A; et al. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017 Jun;46(6 Pt 2):e87-e95.
- Stephenson A; et al. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2017 April 18; 166(8): 537-546.
- Cebrian M. Fibrosis Quística, comparativa de tres cuestionarios de calidad de vida. Octubre 2015, Universidad de Valencia. 11-20.
- Wong JK; et al. Staphylococcus aureus in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Dec;48(12):1151-9.
- Dalboge CS; et al. A cohort study of the Copenhagen CF Centre eradication strategy against Staphylococcus aureus in patients with CF. *J Cyst Fibros.* 2013 Jan;12(1):42-8
- Tognon M; et al. Co-evolution with Staphylococcus aureus leads to lipopolysaccharide alterations in Pseudomonas aeruginosa. *ISME J.* 2017 Oct;11(10):2233-2243.
- O'Brien S; et al. The role of multispecies social interactions in shaping Pseudomonas aeruginosa pathogenicity in the cystic fibrosis lung. *FEMS Microbiol Lett.* 2017 Aug 15;364(15).
- Orsoly D; et al. Bicarbonate inhibits bacterial growth and biofilm formation of prevalent Cystic Fibrosis Pathogens. *Front. Microbiol.* 2018 sept 9:2245
- Hammer, A., Hodgson, D. R., and Cann, M. J. (2006). Regulation of prokaryotic adenyl cyclases by CO₂. *Biochem. J.* 396, 215–218. doi: 10.1042/BJ20060372
- Valentini, M., and Filloux, A. (2016). Biofilms and cyclic di-GMP (c-di-GMP) signaling: lessons from Pseudomonas aeruginosa and other bacteria. *J. Biol. Chem.* 291, 12547–12555. doi: 10.1074/jbc.R115.711507

El CIM informa

El recurs bibliogràfic, una eina útil a l'Oficina de farmàcia

A. Ramírez, farmacèutica, CIM.

Sovint, el professional farmacèutic ha d'atendre consultes no directament relacionades amb els medicaments i que requereixen respostes d'un cert rigor científic. No sempre resulta fàcil trobar la millor informació per respondre aquestes preguntes.

Si bé tenim accés lliure a les fitxes tècniques i als prospectes de les especialitats registrades a Espanya, a la pàgina web: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, quan la consulta va de malalties, de tractaments actualitzats o de comparacions d'eficàcia terapèutica, de valoració de l'eficàcia d'un complement d'una indicació concreta o quan hem de fer un article, pot resultar difícil trobar la informació exacta que necessitem.

És molt important que la documentació provingui de fonts de qualitat perquè el resultat de la recerca sigui ajustada al cas.

Són fonts d'informació els recursos escrits que generen, contenen, subministren o transfereixen informació.¹

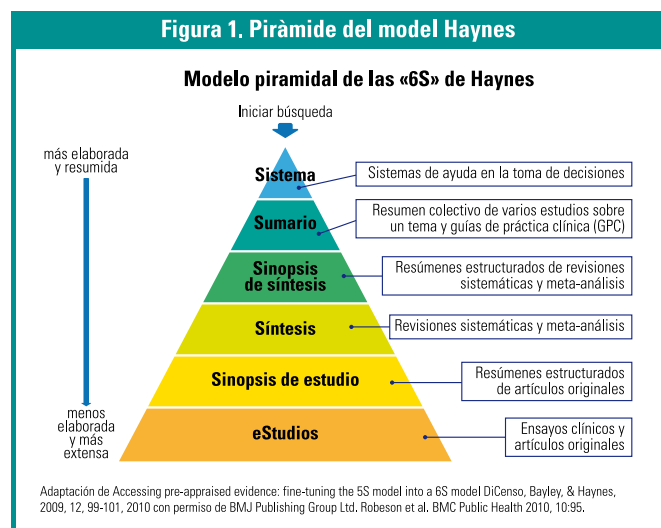
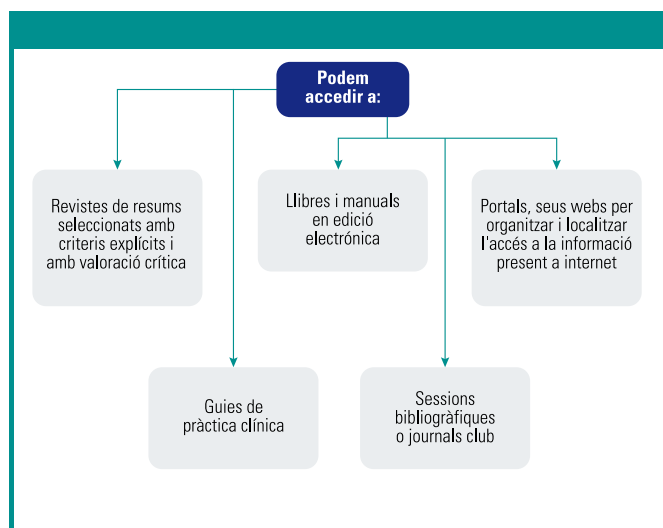
De forma convencional els recursos bibliogràfics estan dividit en tres grups²:

- **Fonts primàries.** Textos originals signats per l'autor o els autors de la investigació. Exemple: una tesi
- **Fonts secundàries.** Informació de les fonts primàries sintetitzada i reorganitzada. Exemples: llibres de text, biografies, crítica literària, etc.
- **Fonts terciàries.** Recopilacions de fonts secundàries, de forma analitzada i resumida. Exemples: catàlegs, index, bibliografies, etc.

Les fonts primàries contenen la informació més nova i inèdita, mentre que les secundàries i les terciàries presenten els coneixements consolidats a partir de les primeres.

En les ciències de la salut, les eines noves van més enllà de la informació original ja que també introdueixen criteris metodològics i d'utilitat a sobre la base de l'evidència publicada.

Hi ha un model, el *Piràmide de les 6S*, de Haynes³, que dona pautes per començar una cerca i trobar la millor evidència científica d'un tema concret. Per actuar de forma eficient, hem de començar per buscar la informació avaluada, aquella que està al capdamunt de



Taula 1. Accés a la documentació

Tipus de dades	Plataforma	Documentació que hi trobem
Resums d'articles on-line referits a nutrició	Journal of Dietary Supplements http://www.tandfonline.com/toc/ijds20/10/1 Nutrition and Dietary supplements https://www.dovepress.com/nutrition-and-dietary-supplements-archive71 American Journal of Clinical Nutrition www.ajcn.org Journal of Nutrition http://jn.nutrition.org/ Nutrition Reviews http://nutritionreviews.oxfordjournals.org/	Accés lliure als resums, però cal subscripció per anar al text sencer
Articles i tesis doctorals completes	Free Medical Journals www.freemedicaljournals.com Tesis doctorals en xarxa (TDX) http://www.tdx.cat/ TESEO https://www.educacion.gob.es/teseo/irBusquedaAvanzada.do	Directori que permet accedir gratuïtament als textos d'accés lliure bé procedents de revistes obertes totalment accessibles, bé de revistes tradicionals que presenten una versió on-line lliure un temps limitat (sis mesos o un any) després de la publicació impresa Tesis doctorals
Revistes d'índex	Index Medicus http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng Excerpta medica. EMBASE – Excerpta Medica Data Base http://www.isciii.es/ Science Citation Index (SCI)	Principals bases de dades internacionals específiques de recopilació en l'àrea biomèdica Multidisciplinari
Articles científics d'assajos clínics en humans o animals amb possibilitat de buscar per paraules clau	Pubmed, accés gratuït http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	Conté més de 5.600 publicacions biomèdiques Més de 29 milions de referències Font secundària amb vocabulari controlat per facilitar la cerca. Un 75% de les referències contenen un resum de l'autor
Medicina basada en l'evidència	Cochrane Library Plus http://www.biblioteca.cochrane.com/ Tripdatabase http://www.tripdatabase.com/	Versió espanyola de la base de dades Cochrane Library (inclou revisions sistemàtiques i assajos clínics, entre altres documents). Accés lliure en anglès (revisa medicaments i patologies)
Altres bases de dades	Dietary Supplements Labels Database: National Institutes of Health https://dslid.nlm.nih.gov/dslid/ Monografies de plantes medicinals: https://www.ema.europa.eu/ Fitoteràpia. http://www.fitoterapia.net/index.html MedlinePlus https://medlineplus.gov/spanish/healthtopics.html NATURAL MEDICINES https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/	Accés a les diferents presentacions registrades als EUA de complements, amb explicació de la categoria del complement i els sinònims, entre altres. Monografies de l'Agència Europea del Medicament amb informació de plantes medicinals Accés lliure a informació general referida a plantes medicinals, però cal inscripció si volem més continguts. Informació sobre símptomes, causes, tractaments i prevenció de més de 1.000 malalties, condicions i temes de benestar. MedlinePlus és revisat regularment i els enllaços s'actualitzen diàriament. El recurs disponible més autoritzat en suplementes dietètics, medicaments naturals, alternatives complementàries i teràpies integradores. Base sòlida basada en l'evidència. Una evidència identificada sistemàticament i avaluada críticament

la piràmide i si no trobem cap document elaborat que hi faci referència, baixar de nivell.

En el model, com més amunt està la font d'informació, més proves (evidències) avaluades i filtrades conté.

Quan hem de fer una cerca sobre un tema concret pot resultar difícil saber per on començar i on buscar.

Presentem una llista de diferents eines bibliogràfiques d'accés lliure en diverses àrees d'interès com nutrició, fitoteràpia, complements de l'alimentació,... que poden ser útils als professionals sanitaris per tro-

Les fonts primàries contenen la informació més nova i inèdita, mentre que les secundàries i les terciàries presenten els coneixements consolidats a partir de les primeres ”

bar informació específica i de qualitat referida a qüestions sanitàries que poden ser motiu de consulta a l'oficina de farmàcia. Aquesta informació la presentem classificada per tipus de recurs

bibliogràfic i definim la documentació que podem trobar en cada un. També consignem la plataforma per accedir-hi.

A la vista de totes aquestes dades podem dir que una de les plataformes per trobar informació interessant sobre les malalties en general és el MedlinePlus. Per a tractaments actuals amb principis actius o indicacions noves de principis ja comercialitzats, el més útil és el Pubmed. En cas de buscar la comparativa de l'eficàcia terapèutica entre diferents principis actius per a una mateixa indicació, hauríem d'accedir al Micromedex. O en cas de voler fer una valoració de l'eficàcia d'un complement, hauríem d'anar al Natural Medicines.

La informació és una eina fonamental per als professionals de tots els àmbits i concretament per als del camp de les ciències de la salut. Estar al corrent dels avenços en les diferents disciplines és necessari no només en la investigació, sinó també en l'exercici

professional.

Per això, saber com trobar les principals fonts d'informació i com fer cerques bibliogràfiques ha passat a ser una activitat important en la pràctica del col·lectiu sanitari⁴.

A continuació passem a resumir els recursos per temes de salut.

Classificació de recursos d'informació en ciències de la salut i exemples, adaptada a oficina de farmàcia⁵.

1. Bases de dades de ciències de la salut
 - PubMed-Medline, Embase, Micromedex, bases de dades de medicaments: BotPlus, EMA, AEMPS
2. Cercadors i multicercadors
 - Google Acadèmic, TRIP Database, Epistemonikos, Peditaclic i buscadors de tesis (TDR, Dialnet, Teseo, OATD)
3. Guies de pràctica clínica
 - GuíaSalud, Fisterra, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, Australian Clinical Practice Guidelines, New Zealand Guidelines Group.
4. Informes de l'Agència d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries (AETS)
 - INHATA, HTA del CDR, portals de les AETS
5. Revisions sistemàtiques
 - Library Biblioteca Cochrane Plus
6. Assajos clínics
 - Clinical Trials, EU Clinical Trials, REec (Registro de ensayos clínicos), Current Controlled Trials
7. Bancs de CAT (Critically Appraised Topics)
 - Preguntas clínicas de Fisterra, Perlas de Cochrane, CAT de l'Hospital de Donostia, Preevid (Preguntas clínicas basadas en la evidencia de MurciaSalud), Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria, Nefrología basada en la evidencia, Neumología basada en la evidencia, Pediatría Basada en la Evidencia.
8. Recursos de suport assistencial per prendre decisions clíniques
 - UPTODATE, Dynamed, Medscape (E-Medicine), Clinical Key, Access Medicine, BMJ Clinical Evi-

dence

9. Repositoris

- Recolecta i PubMed Central

10. Gestors bibliogràfics

- Endnote Online, Mendeley, Zotero, Citeulike, Refworks

11. Xarxes socials d'investigació

- ResearchGate, Academia.edu, MyScienceWork, PaperSearch de Mendeley, Citeulike Everyone's

Library, Quartz

12. Biblioteques/
nemeroteques
virtuals

- Scielo, Dialnet, Free Medical Journals

13. Catàlegs

- Catálogos de las BV de ciencias de la salud (BICO), NLM Catalog, Latindex

L'oficina de farmàcia com a centre de salut que atén diàriament pacients s'ha de dotar dels recursos bibliogràfics necessaris per poder resoldre adequadament els diferents dubtes ”

14. Recursos 2.0 de la web social

- Delicious, Slideshare, Youtube, Twitter, Blogs de ciencias de la salud, Facebook, Evernote, Dropbox, Google Drive

15. Portals d'editors i afegidors de revistes científiques

- ScienceDirect, Ovid, Springer, Wiley, Proquest, Ebsco, BioMed Central

16. Recursos per pacients

- Medline Plus, SIPES (Sistema de Información de

Promoción y Educación para la Salud) Healthfinder, Salupedia, Cuidando.org: información y recursos para pacientes, CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades), Universidad de los pacientes, NHS Choices, UpToDate, Clinical Key, GuíaSalud: información para pacientes y ciudadanos

CONCLUSIONS

L'oficina de farmàcia com a centre de salut que atén diàriament pacients amb consultes relacionades amb medicaments i malalties, ha d'apostar per la formació específica i s'ha de dotar dels recursos bibliogràfics necessaris per poder resoldre adequadament els diferents dubtes.

És necessari que sapiguem on buscar la informació específica i com fer-ho, per després transmetre-la als pacients.

Internet ofereix accés a gran quantitat de dades però cal ser curosos i saber arribar a la informació de qualitat.

Diferents entitats que saben la importància que té poder accedir correctament a la informació, posen a l'abast dels professionals sanitaris documents publicats a la xarxa per aprendre a buscar informació específica.

Aquest resum vol ser d'utilitat als farmacèutics que han apostat per una exercir una activitat farmacèutica global i que afegeixen valor a cada dispensació en complementar-la amb informació útil i de qualitat i per aquells que, de forma puntual, necessitin accedir a bibliografia científica per elaborar treballs, tesis o articles científics.

BIBLIOGRAFIA

1. CRAI Universitat de Barcelona, curs 2018-19. Fonts d'informació: tipologies i ús. Disponible a: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/113536/4/Fonts_informacio_072018.pdf
2. Josefa Gallego Lorenzo, Manela Juncà Campdepadrós (2009). Fonts i serveis d'informació. Disponible a: http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/242/5/Fonts%20d%27informaci%C3%B3%20I_M%C3%B2dul1_Fonts%20i%20serveis%20d%C2%BFinformaci%C3%B3.pdf
3. Robenson et al. Facilitating access to pre-processed research evidence in public Health. BMC Public Health (2010), 10:95.

4. Guía para hacer búsquedas bibliográficas. INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD. Biblioteca. Fecha de actualización abril 2012. Disponible en: http://ics.jccm.es/uploads/media/Guia_para_hacer_búsquedas_bibliograficas.pdf
5. Uxía Gutiérrez Couto . NUEVOS Y MÚLTIPLES RECURSOS DE INFORMACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD . XV Jornadas Nacionales de Información y Documentación en Ciencias de la Salud. (Bibliosaúde - Biblioteca. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol). Disponible a: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5113183.pdf>

CASOS CLÍNICS

Feocromocitoma, tempesta de catecolamines

L. Borràs, Servei de Farmàcia, Parc Taulí Hospital Universitari

G. Puig, Servei de Farmàcia, Parc Taulí Hospital Universitari

INTRODUCCIÓ

El terme *feocromocitoma* serveix per identificar els tumors secretors de catecolamines. Aquests tumors es poden desenvolupar a partir de les cèl·lules cromafins de la medul·la adrenal¹ i també del teixit cromafí que envolta la paragànglia simpàtica². En el primer cas reben el nom de feocromocitomes en sentit estricte¹ i representen entre el 80 i el 90% d'aquests tumors³. Els segons reben el nom de paragangliomes¹ i representen entre el 10-15%³. El 95% dels tumors secretors de catecolamines es localitzen a l'abdomen³. El signe més comú és la hipertensió (HTA) que apareix en el 95% dels casos⁴.

Són tumors poc habituals (menys del 0.2% dels pacients amb hipertensió)³, i tenen una incidència d'entre 2 i 8 casos per cada milió. La freqüència és la mateixa en ambdós sexes^{1,3}, sobretot a partir de la tercera, quarta i cinquena dècada¹.

La majoria de feocromocitomes són esporàdics però poden associar-se a altres malalties ja que aproximadament un 30% es desenvolupen en el marc d'un desordre genètic^{3,5}. Els feocromocitomes esporàdics solen ser unicèntrics i unilaterals, mentre que els associats a trastorns familiars acostumen a ser multifocals i bilaterals². Un 10% es tornen malignes i envaeixen teixits pròxims o desenvolupen metàstasis distals que poden aparèixer fins a 20 anys després de la resecció del tumor primari³.

La forma en què es presenten està relacionada amb el patró de secreció de catecolamines i és útil per establir-ne el diagnòstic. Els tumors extraadrenals secreten primordialment noradrenalina mentre que els feocromocitomes acostumen a secretar només adrenalina, o adrenalina i noradrenalina. Els tumors secretors de dopamina són els menys fre-

qüents i sovint són extraadrenals. Els feocromocitomes també poden alliberar altres substàncies emmagatzemades juntament amb les catecolamines que poden condicionar la clínica. A més, la secreció de catecolamines pot ser contínua, episòdica o contínua i episòdica⁴.

Els símptomes apareixen en aproximadament el 50% de pacients i la majoria són paroxístmics³. La triada típica de manifestacions consisteix en cefalea, palpitations i sudoració⁴. Altres símptomes poden ser taquicàrdia, pal·lidesa cutània, tremolor, dispnea, debilitat generalitzada, ansietat i atacs de pànic, aquests últims sobretot en feocromocitomes que alliberen adrenalina^{2,3,4}. L'HTA pot ser sostinguda, paroxística o no estar present. L'HTA sostinguda sol estar relacionada amb tumors que produeixen grans quantitats de noradrenalina i mantenen nivells alts de catecolamines en totes les determinacions. L'HTA paroxística es presenta en el 50% dels pacients amb feocromocitoma³ i acostuma a estar relacionada amb nivells elevats d'adrenalina. Aquest fenomen és degut a l'alliberació episòdica de catecolamines del tumor i per factors desencadenants com l'activitat física, el tabac, la pressió abdominal, canvis posturals, ansietat, aliments rics en tiramina, fàrmacs⁴ (metoclopramida, glucocorticoides, inhibidors de la monoaminoxidasa, antidepressius, naloxona, linezolid, entre altres¹) i intervencions quirúrgiques. Però la majoria acostumen a ser imprevisibles, de freqüència variable (des de múltiples cops al dia a una sola vegada en mesos) i de duració variable (de minuts a hores)⁴.

Habitualment, els pacients normotensos presenten tumors secretors de dopamina (sovint malignes)⁴, feocromocitomes familiars o tumors petits².

Les complicacions associades al feocromocitoma poden afectar els sistemes cardiovascular (increment de la rigidesa arterial, vasoconstricció intensa, taquiarítmies i isquèmia miocàrdica)^{3,4}, cerebrovascular (encefalopatia hipertensiva i ictus), renal (fracàs renal i necrosi tubular aguda), gastrointestinal (vasoespasmes i isquèmia visceral), ocular (retinopatia hipertensiva, increment de la permeabilitat vascular i aterosclerosi) o causar una fallida multiorgànica⁴.

Per diagnosticar el feocromocitoma necessitem proves de laboratori i d'imatge⁶.

D'entrada s'han de suspendre els fàrmacs que puguin interferir i davant d'una sospita clínica, demanar aquestes proves analítiques:

- Orina 24h, metanefrines i catecolamines fraccionades
- Plasma, metanefrines fraccionades

Si els nivells són més de dues vegades més elevats que els del límit superior s'ha de fer les proves

d'imatge:

1. RM o TC suprarenal/abdominal
2. Gammagrafia amb ¹²³I-MIBG

Un cop diagnosticat, cal tenir a punt la farmacològica preoperatòria i la resecció quirúrgica⁶.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Dona de 52 anys amb antecedents patològics d'HTA, cardiopatia isquèmica, diabetis mellitus tipus II, extabaquisme i ansietat. Abans ja havia consultat l'hospital de referència per clínica de dolor precordial típic que va requerir activació del codi IAM en el primer ingrés i un diagnòstic d'angina vasoespàstica en el segon.

Com a medicació habitual rebia tractament amb

- Omeprazole 20mg/24h
- Ezetimiba 10mg/24h
- Ferro 100mg/24h
- Insulina glulisina sc
- Àcid acetilsalílic 100mg/24h
- Insulina glargina sc

Taula 1. Objectiu de pressió arterial segons etiologia de l'EH

Tipus d'EH	Objectiu de pressió arterial (PA)
Neurològiques - Encefalopatia hipertensiva - HTA maligna - ICTUS isquèmic en fase aguda - Hemorràgia intracranial	- PAD a 100-105mmHg (2-6h). Abaixar un màxim del 25% de la PA inicial - PAD a 100-105mmHg (2-6h). Abaixar un màxim del 25% de la PA inicial - Tractar si PA >200/120mmHg. Reduir el 10-15% de la PA en les primeres 24h. Si fibrinòlisi, mantenir PA <185/110mmHg - Tractar si PAS >180mmHg.
Cardiovascular - Síndrome coronària aguda - Insuficiència ventricular esquerra - Dissecció aòrtica aguda	- Abaixar el 20% (1-3h) - Abaixar fins a millorar els símptomes - PAS <120mmHg (5-10min)
Excés de catecolamines - Feocromocitoma - Ingesta de cocaïna	- Abaixar fins a controlar els paroxismes - Reduir el 20% (2-3h).

- Nitroglicerina SL si cal
- Empaglifoquina 25mg/24h
- Nitroglicerina pegat 10mg/24h
- Metformina 850mg/12h
- Enalapril 20mg/12h
- Sitagliptina 50mg/12h
- Hidroclorotiazida 50mg/24h
- Citalopram 20mg/24h
- Rosuvastatina 20mg/24h
- Diazepam 10mg/8h

Va consultar el centre d'atenció primària (CAP) per malestar general (MEG), dispnea i diaforesi. L'exploració va detectar valors de pressió arterial (PA) de 250/130 mm Hg i taquicàrdia sinusal.

La pacient referia haver tingut un episodi de dolor toràcic central no irradiat i autolimitat els dies previs amb empitjorament de la clínica des d'aleshores.

Se li va realitzar un electrocardiograma (ECG) que va evidenciar una elevació del segment ST. Se li ad-

ministraren 25 mg de captopril, 5 mg de diazepam i 4 pufs de 0.4 mg de nitroglicerina oral i la van traslladar al centre hospitalari de referència.

Problemes de terapèutica farmacològica que la pacient va presentar seguint el mètode SOAP (subjectiu, objectiu, anàlisi i pla).

1. Gestió de la crisi hipertensiva

- **Subjectiu:** malestar general, rubor facial, diaforesi profusa i calor intensa.

- **Objectiu:** hipertensió mantinguda (170/104 mmHg) i taquicàrdia (120 lpm). L'ECG a l'ingrés mostrava el ventricle esquerre lleugerament hipertrofiat, hiperdinàmic i amb "Kissing walls"; signes d'hipovolèmia i col·lapse de la vena cava inferior.

Analisi

Definim com a *crisi hipertensiva* una elevació aguda de la pressió arterial que pot arribar a produir alteracions funcionals o estructurals en els òrgans diana de l'HTA: cor, cervell, ronyó, retina i artèries⁷. El grau d'afectació depèn de la capacitat

Taula 2. Característiques dels fàrmacs més utilitzats en EH

Fàrmac	Administració	Inici d'acció	Duració acció	Indicació especial	Contraindicació
Nitroprussiat sòdic	0.25-10mcg/kg/min perfusió contínua	Instantani	< 2min	Majoria d'EH	Coartació de l'aorta. Precaució en hipertensió intracranial i urèmia.
Nitroglicerina	5-100mcg/min en perfusió contínua	2-5min	5-15 min	Isquèmia coronària	
Labetalol	Bolus: 20mg/min c/10min fins a 80mg. 2mg/min perfusió	5-10min	3-6h	Majoria d'EH ICTUS isquèmic	Insuficiència cardíaca (IC) congestiva MPOC
Hidralazina	Bolus: 5-20mg c/20min	10-20min	4-6h	Eclàmpsia	Angor o IAM Aneurisma dissecant d'aorta Hemorràgia cerebral
Enalapril	Bolus: 1.25-1mg en 5 min c/6h fins a 20mg/dia.	15-60min	4-6h	ICTUS	HTA vascular i renal bilateral
Urapidil	Bolus de 12.5-25mg. 5-40mg/h en perfusió contínua, fins a 100mg	3-5min	4-6h	HTA perioperatòria	
Fentolamina*	Bolus: 0.5-15mg c/5-10 min. 0.5mg/min en perfusió contínua	1-2 min	10-30min	Excés de catecolamines	
Nicardipina	5-10mg/h en perfusió contínua	5-10min	2-4h	Majoria d'EH	No en IC Precaució en isquèmia coronària
Esmolol	Bolus: 250-500 mcg/kg/min Es pot repetir als 5min. Seguir amb 150mcg/kg/min en perfusió contínua	1-2min	10-20min		
Furosemida	40-60mg	5min	2h	IC esquerra	

*Actualment només disponible com a fórmula magistral

Modificat de: Sobrino J, Albadejo C, Vazquez S. Tractament de les crisis hipertensives 2014. Societat Catalana d'Hipertensió Arterial. Guia pràctica

d'autoregulació del flux sanguini als òrgans diana, la velocitat d'elevació de la pressió arterial i les xifres assolides⁷.

Les crisis hipertensives poden ser de dos tipus: urgències hipertensives (UH) o emergències hipertensives (EH). Les primeres no impliquen lesions en els òrgans diana o, si es produeixen, són entre lleus i moderades, no comporten risc per al pacient, el control de les xifres es pot fer en un període que oscil·la entre hores i dies mitjançant fàrmacs orals i

sense requerir ingrés hospitalari⁷. Les EH impliquen lesió greu i aguda en els òrgans diana, amb risc que sigui irreversible⁸ o impliqui compromís vital. Requereixen un tractament hospitalari amb l'ús de fàrmacs

fàrmacs per via endovenosa, d'acció ràpida, semivida curta i dosificació fàcil⁹. La baixada brusca de la pressió arterial en començar el tractament pot fer necessària la reposició de la volèmia per restablir la perfusió als teixits dels òrgans diana que han pogut quedar afectats⁹. El tractament farmacològic és diferent segons el tipus i l'etiologia de l'EH.

Les característiques dels fàrmacs més utilitzats en el tractament són a la taula 2.

Desenvolupament del pla

- Terapèutic. Començar tractament amb nitroglicerina en perfusió contínua, mantenir el tractament amb diazepam iniciat al CAP i enalapril que la pacient duia de base. Afegir doxazosina.

- Paràmetres de monitoratge. Fer un ECG i un TC de tòrax per a l'estudi etiològic. Fer el monitoratge de la PA i la freqüència cardíaca.

Atès el mal control de la tensió arterial malgrat el tractament instaurat, la perfusió de nitroglicerina va ser substituïda per nitroprussiat sòdic i la pacient va ser traslladada a la unitat de semicrítics. El TC de tòrax va descartar patologia aòrtica però va mostrar una massa suprarenal suggestiva de feocromocitoma. Es va recollir una mostra d'orina de 24h per fer la detecció de metanefrines i catecolamines fraccionades, i es va fer consulta al Servei d'Endocrinologia per coordinar el tractament de la pacient davant d'una sospita forta de diagnòstic de feocromocitoma.

2. Diagnòstic i

tractament del feocromocitoma

- Subjectiu: sudoració profusa, rubefacció cutània, ansietat.

- Objectiu: tendència a la hipertensió.

Anàlisi

El tractament final de les neoplàsies secretores de catecolamines incloent-hi el feocromocitoma sempre és la cirurgia. Abans d'intervenir és imprescindible aconseguir un bon control de la PA i prevenir les crisis intraoperatòries. L'objectiu tensional és: PA <120/80 mmHg en sedestació i PAS > 90 mmHg en bipedestació, xifres que poden ser modificables

El terme feocromocitoma serveix per identificar els tumors secretors de catecolamines. Són poc habituals (menys del 0.2% dels pacients amb hipertensió)³, i tenen una incidència d'entre 2 i 8 casos per cada milió ”

administrats per via parenteral i un monitoratge constant⁷. El cas que ens ocupa correspon a una emergència hipertensiva.

Segons les guies de gestió de la hipertensió arterial del 2013 de la Societat Europea de Cardiologia i la Societat Europea d'Hipertensió, es consideren EH les xifres superiors a 180 o 120 mmHg de pressió arterial sistòlica (PAS) i diastòlica (PAD) respectivament⁹. L'objectiu és reduir aquestes xifres en qüestió de minuts o d'hores⁷ encara que aquests control i gestió depenguin del tipus i l'etiologia⁹ (taula 1). En general, es recomana disminuir la pressió arterial aproximadament un 25% amb relació al valor inicial en un temps que pot durar de minuts a 2 hores, i reduir la pressió arterial a 160/100mmHg en les 6h següents⁸.

Per aconseguir el control inicial de les EH s'usen

en funció de l'edat del pacient i de les comorbilitats^{1,6}. Hi ha diverses alternatives de tractament però la més utilitzada i recomanada a la guia de l'Endocrine Society és el blocatge alfa i beta adrenèrgic¹⁰.

Blocatge alfa i beta adrenèrgic

- Comença entre 7 i 10 dies abans de la cirurgia. L'objectiu és aconseguir controlar la PA i una expansió del volum contret¹. En cas de pacients amb antecedents d'infart agut de miocardi, miocardiopatia o vasculitis per catecolamines, el blocatge ha de començar abans⁶.

El fàrmac d'elecció és la fenoxibenzamina que actua mitjançant un blocatge irreversible i inespecífic de durada llarga dels receptors adrenèrgics α_1 i α_2 ⁶. La dosi inicial és de 10 mg una o dues vegades al dia i ha d'anar augmentant 10-20 mg en dosis dividides cada 2-3 dies segons el control de la PA i les crisis hipertensives. Habitualment, la dosi de manteniment és de 20 a 100 mg al dia (en dues preses)¹. Els efectes adversos més freqüents són hipotensió ortostàtica, fatiga, congestió nasal i ejaculació retrògrada en homes. Aquest medicament no està comercialitzat a Espanya motiu pel qual s'ha de demanar amb l'aplicatiu "Gestió de medicaments en situacions especials" de l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) i aportar un informe mèdic justificatiu.

Si el pacient no tolera el tractament o no aconseguim un blocatge alfa correcte, com a alternativa podem fer servir els antagonistes selectius i competitius α_1 -adrenèrgics: prazosina, doxazosina o terazosina. Aquest grup té un perfil de seguretat millor però una eficàcia menor per aconseguir un blocatge alfa complet. Són d'elecció en tumors metastàtics ja que necessiten tractaments de llarga durada¹.

- Al cap de 2/3 dies d'aquest blocatge alfa, es recomana començar una dieta amb contingut elevat de sodi (≥ 5000 mg/dia) per contrarestar la contracció de volum induïda per catecolamines i

l'ortostatisme associat al blocatge alfa¹¹.

Aquesta mesura està contraindicada en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva o en insuficiència renal¹¹.

- Un cop aconseguit el blocatge alfa (2-3 dies abans de la cirurgia) comença el blocatge beta adrenèrgic. Mai no s'ha de començar sense l'oposició de l'estimulació dels receptors alfa ja que podria provocar una hipertensió més greu¹¹.

El blocatge beta controla la taquicàrdia associada a l'elevació de catecolamines circulants i al blocatge alfa¹¹.

El fàrmac d'elecció és el propranolol. Iniciar amb 10 mg cada 6h i augmentar progressivament fins a aconseguir un blocatge efectiu (objectiu: 60-80 bpm)¹¹.

- Altres fàrmacs indicats són:

- Antagonistes del calci. Bloquen el transport de calci mediat per noradrenalina en el múscul llis vascular. El més emprat és la nicardipina. Són útils quan no s'aconsegueix controlar correctament la PA amb el blocatge α - β o quan els efectes adversos són intolerables^{1,5}.
- Metirosina o α -metil-p-tirosina (medicament estranger). Inhibeix la síntesi de catecolamines i bloca l'enzim tirosina hidroxilasa i redueix les catecolamines en plasma entre un 35-80%. Pot presentar efectes adversos que poden arribar a ser incapacitants, per aquest motiu es reserva com a última opció terapèutica^{1,12}.

Un cop estabilitzada la PA, passem a la cirurgia. Per a la majoria de tumors, les guies recomanen una adrenalectomia mínimament invasiva (per exemple, via laparoscòpia). Les taxes de supervivència són del 98-100% i també és molt important l'experiència de l'equip mèdic (endocrí, cirurgià i anestèsista)¹⁰. El tractament farmacològic en la intervenció és essencial més del seguiment estricte de la PA i del ritme cardíac⁵. Els anestèsics no aritmogènics com propofol, etomidat o barbitúrics juntament amb opioides sintètics són d'elecció en la inducció de l'anestèsia.

La majoria dels gasos anestèsics es poden utilitzar. S'ha d'evitar l'ús de fentanil, ketamina, morfina i atropina⁵.

Les complicacions intra- o postoperatories són la hipotensió i la hipoglucèmia. El risc d'hipotensió és menor quan s'ha aconseguit un tractament preoperatori del bloqueig alfa correcte i de l'expansió de volum. Es tracta amb líquids i col·loides i en cas necessari amb drogues vasopressores. La hipoglucèmia és freqüent en el postoperatori immediat. Cal controlar estrictament la glucèmia i utilitzar sèrum glucosat 5% en cas de necessitat⁶.

Desenvolupament del pla terapèutic

- Començar el bloqueig alfa adrenèrgic (sol·licitud de tractament amb fenoxibenzamina a l'AEMPS).
- Instaurar una dieta rica en sodi
- Completar proves diagnòstiques: gammagrafia amb ¹²³I-MIBG i resultats dels paràmetres analítics.
- Començar el bloqueig beta: propranolol
- Cirurgia laparoscòpica.

La pacient va començar el bloqueig alfa amb fenoxibenzamina a més de doxazosina per pics de PA i clorazepat per ansietat. Un cop estabilitzada va ser traslladada a la planta de medicina interna. Se li va fer la gammagrafia amb ¹²³I-MIBG per comprovar el diagnòstic i juntament amb els valors analítics es va confirmar la presència d'un feocromocitoma unilateral sense signes de metàstasis extraadrenals.

Esva afegir diltiazem al tractament per ajudar el control tensional i es va començar el bloqueig beta juntament amb seroteràpia per obtenir una repleció vascular correcta i prevenir la hipotensió intraoperatòria.

Després de posposar dues vegades la cirurgia perquè no s'aconseguien els objectius tensionals, es va fer la intervenció sense incidències intraoperatòries. En el postoperatori, en la unitat de semicrítics, la pacient va presentar hipotensió i oligúria amb necessitat d'administrar volum i noradrenalina a dosis baixes que es va poder retirar al cap de 24h. Un cop a la planta convencional, va començar la dieta

oral que va tolerar amb bon control de glicèmies amb pauta d'insulina. La pacient va ser alta a les 72 h de la intervenció i va seguir els controls ambulatoris necessaris a Urologia i Endocrinologia fins a ser donada d'alta.

CONCLUSIONS

1. Els tumors secretors de catecolamines poden ser **feocromocitomes** (medul·la adrenal) o **paragangliomes** (extraadrenals).
2. Són tumors **poc freqüents**, la majoria, esporàdics si bé poden estar relacionats amb trastorns genètics.
3. El signe principal és l'**HTA** (paroxística o sostinguda). La triada típica de signes i símptomes: **cefalea, sudoració i palpitations**.
4. Diagnòstic
 1. **Suspènre els fàrmacs** que puguin fer augmentar els nivells de catecolamines.
 2. **Sol·licitar metanefrines i catecolamines** en orina de 24 hores, i **metanefrines fraccionades** en plasma.
 3. **Fer diagnòstic d'imatge**, RM o TC abdominal +/- gammagrafia amb ¹²³I-MIBG
5. El tractament d'elecció és la **resecció quirúrgica**
6. Objectiu farmacològic: *estabilitzar el pacient* abans de la cirurgia
7. Tractar les crisis hipertensives amb: **nitroprusiat, nicardipina i fentolamina**
8. Tractament preoperatori: **bloqueig alfa i beta**
9. Control postoperatori: restabliment de la **volèmia** i control de les **glucèmies**

El Servei de Farmàcia col·labora en l'atenció d'aquests pacients en diferents aspectes com són ajudar a validar les prescripcions mèdiques, gestionar la sol·licitud de medicaments estrangers, tractar els efectes secundaris, recomanar formes d'administració, dispensar i aconsellar després de l'alta en tractaments com la fenoxibenzamida, etc. En definitiva, contribueix a millorar l'atenció al pacient amb feocromocitoma en el conjunt d'un equip multidisciplinari.

CASOS CLÍNICS

Tractament de la leucèmia limfocítica crònica (LLC) des de la farmàcia hospitalària

F. J. Parada, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

L. Váñez, Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

INTRODUCCIÓ

La leucèmia limfocítica crònica (LLC) és la varietat de leucèmia més freqüent de la població occidental. Representa al voltant del 30% de totes les leucèmies. La incidència és de quatre casos per cada 100.000 habitants (Espanya: 6-8 casos/100.000 habitants). La prevalença home-dona és 1,7:1. Si bé en el moment del diagnòstic la mitjana d'edat és superior a 65 anys, a la majoria de pacients els apareix abans.

L'LLC apareix com una proliferació i una acumulació generalment monoclonal de limfòcits B (LB) madurs no funcionals en sang perifèrica, medul·la òssia, melsa i ganglis limfàtics. En fases inicials, un 25% dels pacients són asimptomàtics. Entre els símptomes més freqüents destaquen: limfocitosi, adenopaties i símptomes inespecífics (astènia, febre, pèrdua de pes). En fases avançades, és freqüent presentar esplenomegàlia i dolor abdominal. Cal fer un diagnòstic diferencial amb altres malalties hematològiques que presenten característiques similars com el limfoma de cèl·lules de mantell, la leucèmia de cèl·lules piloses i la macroglobulinèmia de Waldenström. Les taules 1 i 2 descriuen els princi-

pals factors de mal pronòstic i les classificacions més utilitzades per fer l'estadiatge de la malaltia.

No tota LLC diagnosticada implica la necessitat de tractar-la. La selecció de pacients i dels règims de tractament s'ha de basar en l'estadi de la malaltia i en el balanç risc-benefici del tractament. Únicament es tracten aquells pacients catalogats de risc alt i el règim de tractament a seguir depèn de l'edat, de les comorbiditats i de si presenta factors de mal pronòstic (taula 3).

Taula 3: Algoritme seguit en 2016 de decisió de tractament de primera línia

<70 anys o >70 sense comorbiditats Benefici >> risc	>70 anys o <70 amb comorbiditats Benefici > risc	Fràgils, gran comorbiditat Benefici < risc
Absència deleció 11q/deleció 17p		
- Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR) - Rituximab + Bendamustina	- Obinutuzumab + clorambucil - Ofatumumab + clorambucil - Rituximab + bendamustina - Rituximab + clorambucil	- Obinutuzumab + clorambucil - Ofatumumab + clorambucil - Rituximab + clorambucil - Rituximab
- Pentostatina + ciclofosfamida + rituximab (PCR)	- Rituximab - Cladribina - Ciclofosfamida + prednisona +/- rituximab - Fludarabina +/- rituximab	- Corticoides
Deleció 11q (bona resposta a quimioteràpia)		
- FCR - Rituximab + bendamustina - PCR - Obinutuzumab + clorambucil	- Obinutuzumab + clorambucil - Ofatumumab + rituximab - Rituximab + clorambucil - Rituximab + bendamustina - Ciclofosfamida + prednisona + rituximab - Clorambucil - Rituximab	- Clorambucil +/- rituximab
Deleció 17p (resposta baixa a quimioteràpia)		
- Ibrutinib - FCR - Obinutuzumab + clorambucil - Alemtuzumab		

Taula 1. Factors de mal pronòstic de l'LLC.IGHV: regió variable de la cadena pesada de immunoglobulina

Factors bioquímics		Factors genètics	
Limfòcits	>5x10 ⁹ /L	IGHV	≤ 2% LB
LDH	>400 U/mL	Del 11q (ATM)	Presència
B2mG	>3,5mg/L	Del 17p (TP53)	Presència
ZAP70	≥ 20% LB	Trisomia cr.12	Presència
CD38	≥ 30% LB		

Taula 2. Classificació dels estadis de la LLC.

*Citopènia: Hb ≤ 11g/dl i/o plaquetes ≤ 100.000/microlitre

ESTUDI	ESTADIATGE RAI					ESTADIATGE BINET		
	0	I	II	III	IV	A	B	C
Limfocitosi	+	+	+	+	+	+	+	+
Adenopatia	-	+	+/-	+/-	+/-	< 3 àrees	< 3 àrees	+/-
Organomegàlia	-	-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Citopènia*	-	-	-	+(Hb) -(plaq)	+(plaq) +(Hb)	-	-	+(Hb) y/o plaq)

EXPOSICIÓ DEL CAS

Dona de 69 anys amb els antecedents següents: al·lèrgia a sulfamides, artrosi, osteoporosi, MPOC, fibril·lació auricular paroxística i histerectomia amb adenectomia. El tractament domiciliari el descriu la taula següent.

Taula 4. Tractament domiciliari

Medicament	Posologia	Indicació
Bisoprolol 2,5 mg	1-0-0	Fibril·lació auricular paroxística
Acenocumarol 4 mg	Segons control hemostàsia	Fibril·lació auricular paroxística
Lorazepam 1 mg	0-0-1	Insomni
Paracetamol 1 g	1-1-1 si dolor	Artrosi, osteoporosi

L'any 1998 li va ser diagnosticada una síndrome limfoproliferativa crònica de cèl·lula B (SLPcB) de grau baix que es va tractar amb tres cicles de fludarabina i se n'aconseguí la remissió a nivell medul·lar. Des de llavors, ha estat en seguiment per hematologia.

El març del 2016, quan la pacient va anar a la consulta, se li va objectivar progressió simptomàtica de la malaltia hematològica.

Subjectiu: la pacient consulta per quadre d'astènia i dispnea de petits esforços.

Objectiu: l'anàlítica presenta leucocitosi (figura 1), anèmia i hipogammaglobulinèmia (taula 5).

Taula 5. Paràmetres d'interès de l'anàlítica a l'ingrés (març 2016)

Paràmetre	Valor	Paràmetre	Valor
Leucòcits (x109/l)	111	TP (ràtio)	2,12
Neutròfils (x109/l)	2,23	TP (INR)	2,1
Limfòcits (x109/l)	104	PTTA (s)	44,2
Hemoglobina (g/dl)	9,8	PTTA (ràtio)	1,37
LDH (UI/l)	471		

Anàlisi. A partir de la simptomatologia i de la presència de limfocitosi amb citopènia i LDH superior a 400 UI/ml, d'acord amb els criteris de la classificació de Rai i de Binet, el diagnòstic de la pacient és d'LLC d'alt risc i candidata a rebre tractament.

PLA

Començar quimioteràpia amb règim R-clorambucil de 28 dies fins a un màxim de 6 cicles. Aquesta pauta es compon de: rituximab 375 mg/m², via endovenosa (dia 1 cicle 1) seguit de rituximab 500 mg/m² (dia 1, la resta de cicles) i

clorambucil 10 mg/m²/d els dies 1-7 de cada cicle.

1. Vigilar l'aparició de reaccions adverses en començar la quimioteràpia. Per evitar la síndrome de lisi tumoral es recomana dividir la dosi de rituximab del primer cicle en dos dies i administrar de forma concomitant al·lopurinol 300 mg via oral. A més, pel risc de reacció durant la infusió de rituximab, s'ha d'administrar al pacient paracetamol 1 g iv, metilprednisolona 40 mg iv i dexclorfeniramina 5 mg entre 30 i 60 minuts abans de cada infusió.
2. Informar del possible augment del nombre de limfòcits que pot tenir lloc al principi del tractament, que no s'ha de confondre amb un fracàs terapèutic.
3. Informar la pacient dels possibles efectes adversos, recomanar-li que monitoritzi els valors de pressió arterial ja que poden augmentar al principi del tractament.
4. Informar la pacient del risc de possibles interaccions amb altres medicaments i productes naturals i de la necessitat de contactar amb el farmacèutic davant de qualsevol canvi en la medicació habitual.

EVOLUCIÓ

En el segon cicle, amb la infusió de rituximab, la pacient va presentar insuficiència respiratòria. Es va decidir suspendre'l en els cicles posteriors i continuar únicament amb clorambucil els dies 1-5 de cada cicle.

Després del quart cicle, mitjançant estudi FISH es va objectivar la deleció 17p en una alta proporció (89%) dels nuclis de limfòcits B estudiats. Davant d'aquest factor de mal pronòstic, la decisió va ser tractament oral amb ibrutinib.

En la consulta externa de farmàcia vam explicar a la pacient que la dosi d'ibrutinib consistia en tres càpsules que havia de prendre a l'hora (420 mg), amb aliments o sense. Li vam enumerar els principals efectes adversos que poden aparèixer amb la presa de la medicació com: nàusees, diarrees, erupció cutània, hemorràgia, dolor ossi o articular i fatiga. Se li va insistir en la importància d'anar a urgències davant de qualsevol signe d'alarma com la presència de febre persistent, dificultat per respirar i hematomes.

Vam interrogar la pacient a propòsit del seu tractament habitual per trobar possibles interaccions. Com que estava en tractament amb enoxaparina, li vam recomanar que anés al servei d'hematologia i d'hemostàsia a fer-li el monitoratge pel possible increment del risc de sagnat. A més, vam in-

sistir en la importància d'avisar el servei de farmàcia davant de qualsevol nova pauta de tractament i li vam recomanar evitar l'ús de productes naturals pel risc d'interacció amb la medicació. Se li va desaconsellar el suc d'aranja, l'herba de Sant Joan (hipèric) i les taronges amargues ja que poden interaccionar amb ibrutinib i de vitamina E i omega 3 per l'efecte anticoagulant que té.

Per detectar possibles efectes adversos relacionats amb la nova medicació, el primer mes de tractament vam citar la pacient amb més periodicitat (setmanal, quinzenal) amb la

La leucèmia limfocítica crònica (LLC) és la varietat de leucèmia més freqüent de la població occidental. Representa al voltant del 30% de totes les leucèmies



idea de, si la tolerància i l'adherència eren bones, anar espaiant les visites a mensuals. Els primers dies posteriors a l'inici d'ibrutinib, la pacient va referir nictúria i astènia. Al cap de

15 dies va ser ingressada per una infecció respiratòria que va ser tractada amb ceftriaxona. Per presència d'astènia i a l'aparició d'hematomes en extremitats superiors i inferiors es va decidir suspendre el tractament amb ibrutinib i començar mesures de suport.

DISCUSSIÓ

Els últims anys s'han autoritzat teràpies noves per tractar les leucèmies limfocítiques cròniques de mal pronòstic associades a la deleció 17p, que conté el locus del gen TP53.

Les dianes més estudiades són: la tirosinquinasa de Bruton (Btk), la fosfatidilinositol-3-kinasa-delta (PI3Kδ) i la proteïna antiapoptòtica bcl-2.

Tant la Btk com la PI3Kδ formen part de la cascada de senyalització intracel·lular acoblada al receptor de cèl·lules B (BCR) amb l'objectiu de mantenir la supervivència, la proliferació, la migració, el metabolisme i l'alliberació de citocines per part del limfòcit B. Ibrutinib és un inhibidor de Btk i idelalisib un inhibidor de PI3Kδ.

En el moment en què es va produir el cas clínic, ibrutinib i idelalisib estaven indicats com a tractament de segona línia ja que no s'havia detectat la deleció 17p de la pacient.

Un altre possible tractament de l'LLC podria ser venetoclax, un inhibidor antiapoptòtic aprovat per l'EMA el gener del 2017 i d'administració oral. Altres fàrmacs encara en investigació són les CART cells i checkpoints de la superfície dels limfòcits T.

CONCLUSIONS

A l'hora de gestionar l'LLC és important tenir en compte que no tots els pacients s'han de tractar i que el tractament farmacològic antineoplàstic s'ha d'establir en funció de les característiques de cada cas. A l'hora de començar el tractament, cal administrar la premedicació necessària per evitar la síndrome de lisi tumoral i les possibles reaccions durant la infusió que tenen lloc en el tractament amb rituximab. Al principi del tractament, s'ha de fer un seguiment estricte per detectar possibles efectes adversos i informar els pacients de com han de prendre la medicació, com minimitzar els efectes secundaris, el risc de possibles interaccions i la importància d'anar a urgències davant de qualsevol signe d'alarma.

BIBLIOGRAFIA

- David J. M. Routledge et al. Recent advances in therapy of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2016; Review pp. 1-17
- Karen M. Fancher et al. Chronic Leukemias. ASHP for preparing BCOP 2015; 595-613
- PrimeView. Chronic Lymphocytic Leukaemia. doi: 10.1038/nrdp.2016.99
- Thomas J. Kipps et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia. Nature Reviews Disease Primers 2017; Vol 3: pp 1-21. doi: 10.1038/nrdp.2016.96 Published online 19 January 2017
- Damien Roos-Weil, et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia: Time to go past genomics? Am J Haematol Vol 91, no 5, May 2016: 518-28
- G. Dighiero et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia. Lancet (2008); Vol 371, march 22, 1017-29
- Goede V et al. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. Drugs Aging 2011 Mar 1; 28 (3):163-76
- ESMO guidelines of chronic lymphocytic leukaemia 2015. Annals of Oncology 26 (Suppl 5): v78- 84, 2015. Updated 2016 acceso el 29/01/2017 en: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>
- NCCC guidelines. Guías americanas de linfomas no hodgkin
- José A. García Marco et al. Guías de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc) 2013;141(4): 175.e1-175.e8

AQUÍ RECOLLIM ALIMENTS



COL-LABORA DONANT ALIMENTS A
www.bancdelsaliments.org

**EL BANC DELS ALIMENTS DE BARCELONA AJUDA QUE
LES PERSONES QUE HO NECESSITIN PUGUIN ACCEDIR A
UNA ALIMENTACIÓ SUFICIENT, SEGURA I SALUDABLE.**

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Complements alimentosos i sobrepès

T. Cayuela, farmacèutica, màster en Nutrició i Salut per la UOC, Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona
E. Hortas, farmacèutica, màster en Nutrició i Salut per la UOC, Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona
J. Abizanda, farmacèutica, màster en Nutrició i Salut per la UOC, Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona
A. Bach, vocal d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, professora dels Estudis de Ciències de la Salut de la Universitat Oberta de Catalunya

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), a escala mundial, l'obesitat ha arribat a proporcions epidèmiques i cada any moren com a mínim 2,8 milions de persones a causa de l'obesitat o del sobrepès¹.

Últimament, el Grup de Recerca en Epidemiologia i Genètica Cardiovascular de l'Institut de l'Hospital del Mar, d'investigacions mèdiques, (IIMIM) ha publicat un estudi sobre la situació actual de l'excés de pes i el cost estimat que té per al Sistema Nacional de Salut. Aquesta investigació preveu que si la tendència manté el creixement en la prevalença de la patologia, entre 2016 i 2030 es produiran 3.100.00 casos nous, que representaran un increment del 16% de la incidència, i el sobrecost sanitari directe arribarà a ser de més del 58%².

L'obesitat i el sobrepès són un dels principals problemes de salut pública i són un factor negatiu per a la salut en diferents etapes de la vida com la infància i l'envelliment. En tractar-se d'un problema de salut pública important, hi ha diversos professionals de la salut implicats a nivell de prevenció i tractament, entre ells, metges, nutricionistes, infermers, farmacèutics. Les eines emprades per a l'abordatge del sobrepès i l'obesitat són l'educació nutricional i la promoció dels hàbits saludables, el tractament farmacològic i/o l'ús de complements alimentosos coadjuvants, i cirurgia.

El farmacèutic és un professional sanitari amb una situació privilegiada per fer educació sanitària, ja que manté un contacte directe amb el pacient. L'accessibilitat i la proximitat de tota la població li confereix un paper clau en el consell nutricional per millorar l'alimentació i l'estil de vida i, a més, pot detectar hàbits poc saludables tant en la població que ja presenta símptomes com en aquella que no en presenta i sobre la qual cal actuar amb finalitat preventiva.

Entre els diferents recursos el farmacèutic que té a

mà, un és la dispensació de complements alimentosos. La farmàcia comunitària pot indicar-los com a tractament coadjuvant de les modificacions conductuals per aconseguir estils de vida saludables. Aquests complements tenen diferents accions terapèutiques, per exemple, sàciants, limitants de l'absorció, reductors de la gana, inhibidors de la lipogènesi o termogènics.

En el conjunt d'Espanya hi ha poques publicacions referides al consum de complements alimentosos de la població espanyola, tot i així les investigacions fetes apunten a un augment del consum de 1999³ fins a 2009⁴.

L'estudi prospectiu europeu referit a dieta i càncer (EPIC) de 1999, avaluava el consum setmanal de complements vitamínics i minerals de 39.833 ciutadans espanyols entre 29-69 anys i obtenia un resultat d'un 5,2% en dones i d'un 1,7% en homes (3). Un estudi publicat posteriorment, el 2009, d'una mostra de 3.220 espanyols, va obtenir valors de prevalença de consum del 12,1% en dones i de 5,9% en homes, dels quals un 70% en dones i un 66% en homes eren exclusivament vitamines, minerals o complement de vitamines o minerals(4). Els resultats palesen la tendència a incrementar el consum de complements de la població, si bé el percentatge de consum sigui inferior al d'altres països de la Unió Europea, com el Regne Unit, Dinamarca, Suïssa o Noruega (4) i als EUA, on un de cada tres adults pren complements de vitamines i minerals de forma regular, segons l'Associació Americana de Dietètica (ADA) (5). Malgrat la tendència creixent de la població al consum de complements, l'EFSA té molt poques al·legacions aprovades relacionades amb la contribució al manteniment o la reducció del pes corporal. A més, no tots els complements que hi ha al mercat poden presentar estudis clínics que facin evident l'eficàcia en aquest problema de salut.

En aquest context, volem fer una revisió de l'evidència científica disponible, per dotar el farmacèutic de material contrastat, resumit i actualitzat li proporcionem aquella informació i coneixements necessaris dels complements alimentosos que li permeti incorporar-los dins de l'abordatge integral del pacient amb sobrepès. Per fer aquesta revisió hem seleccionat els complements alimentosos més comuns per tractar el sobrepès i l'obesitat, disponibles a oficina de farmàcia i els hem distribuït segons el principal mecanisme d'acció (taula 1). D'acord amb la categorització prèvia dels complements, la taula 2 mostra els resultats extrets de l'anàlisi i la revisió exhaustiva de l'evidència disponible. Concretament, es va fer una revisió de l'evidència disponible mitjançant un recull d'articles publicats a PubMed, Embase, The Cochrane Library i The Database of Abstracts of Reviews Effects (DARE), i seleccionant un total de 48 articles (18 de complements amb acció saciant, 6 de complements reductors de la gana, 5 sobre complements inhibidors de la lipogènesi, 16 sobre aquells complements amb capacitat termogènica i finalment vam incloure tres articles referents a la suplementació amb L-carnitina), encara que la majoria eren revisions sistemàtiques i metanàlisi, també vam incloure assajos clínics in vivo en ratolins i humans que vam considerar rellevants per a la revisió. Les taules es limiten a indicacions en sobrepès en població adulta i no fan referència a les indicacions atribuïdes a altres patologies com, per exemple, el control de la glucèmia o el colesterol. Tampoc no incloem les precaucions descrites en població menor de 18 anys, embaràs, lactància materna i població geriàtrica.

Resultats i conclusions

De tots els complements alimentosos inclosos en aquesta revisió per tractar el sobrepès i l'obesitat, n'hi ha alguns que tenen al·legacions aprovades per l'EFSA. El glucomannan té una al·legació aprovada que fa referència a la contribució d'aquesta planta a aprimar juntament amb una dieta hipocalòrica. Altres complements com la goma guar i el quitosà, tenen aprovades al·legacions de l'EFSA que fan referència al manteniment dels nivells de colesterol. D'altra banda, el crom, té al·legacions aprovades relacionades amb el metabolisme normal dels

macronutrients i el manteniment dels nivells normals de glucosa en sang.

A mesura que vagin augmentant els estudis d'aquests complements i es hi hagi una evidència superior, és possible que l'EFSA vagi generant opinions favorables i apareguin noves al·legacions per a aquests productes.

Pel que fa a la revisió feta (taula 2), un gran nombre dels estudis dels diferents complements analitzats són força heterogenis entre ells, amb mostres petites, durades de tractament curtes, dosis variables i en general amb una qualitat metodològica limitada.

Quant al glucomannan, dues metaanàlisis conclouen que s'observen petits canvis pel que fa al pes corporal. Tot i així, calen estudis més extensos per avaluar la seguretat i l'eficàcia d'aquest complement.

Pel que fa al quitosà, una revisió sistemàtica de Cochrane indica que els assajos d'alta qualitat mostren un petit efecte del suplement en la pèrdua de pes de corporal, tot i així la revisió conclou que probablement no sigui una reducció d'importància clínica.

En el cas del crom, s'han detectat tres revisions sistemàtiques i dues d'elles amb metanàlisi. Malgrat que s'observen diferències significatives en la reducció del pes corporal, sembla que la rellevància clínica de l'efecte és discutible i la manca de solidesa indica que els resultats s'han d'interpretar amb precaució.

En aquesta revisió vam incloure complements dels quals només hi ha estudis in vivo i in vitro, com ara *H. gordonii*, *R. idaeus*, *P. cupana* i *E. vesiculosus*. Per tant, no s'hi han inclòs revisions sistemàtiques d'aquests complements amb estudis clínics de rellevància relacionats amb la pèrdua de pes. Aquesta manca d'estudis és una oportunitat per generar investigacions noves que contribueixin a definir si aquests complements són eficaços en la reducció.

Malgrat que hi ha estudis de complements alimentosos que demostren una certa efectivitat en la reducció, encara apareixen resultats estadísticament no significatius o fins i tot resultats contradictoris entre els diferents estudis clínics o les revisions sistemàtiques publicades, motiu que fa que encara no sigui possible establir recomanacions generals.

Taula 1. Complementos alimentosos d'ús en sobrepès i obesitat: Mecanisme d'acció, dosi recomanada, interaccions i precaucions d'ús.
Al·legacions aprovades per la European Food Safety Authority (ESFA)

Taula d'elaboració pròpia – Fonts de consulta: Butlletí Oficial de l'Estat (BOE), Monografies de la Organització Mundial de la Salut (OMS), Monografies de la European Medicines Agency (EMA), Vademècum, Centre d'Informació sobre Fitoteràpia (INFITO), European Food Safety Authority (ESFA).

NOM	MECANISME D'ACCIÓ	INTERACCIONS I PRECAUCIONS	DOSI RECOMANADA
COMPLEMENTOS D'ACCIÓ SACIANT I PER DISMINUIR L'ABSORCIÓ			
Glucomannan Konjac Amorphophallus konjac	Fibra soluble que en presència d'aigua forma un gel i augmenta de volum, produeix sensació de sacietat i en conseqüència fa disminuir les ganes d'ingerir aliments.	Distanciar de l'administració d'altres medicaments per evitar interferències en l'absorció. Evitar el consum juntament amb medicaments i/o complementos a base de fibra. Recomanar prendre el producte amb molta aigua per assegurar-se que la substància arriba a l'estómac i per perill d'asfíxia en persones amb problemes de deglució i/o disfàgia. No administrar abans d'anar-se'n a dormir. Abans de l'administració en pacients diabètics, consultar amb el metge.	3-4 g/dia
Aliments que aportin una ingesta diària de 4g de glucomanano: - "Contribueix a mantenir nivells normals de colesterol en sang". - "Ajuda a aprimar quan se segueix una dieta baixa en calories" (Només es pot utilitzar amb aliments que continguin 1 g de glucomanano per porció quantificada).			
Plantago ovata (Ispàgula), p. afra , P. arenaria , P. indica , P. psyllium	Fibra soluble que en presència d'aigua forma un gel i augmenta de volum, produeix sensació de sacietat i en conseqüència fa disminuir les ganes d'ingerir aliments.	Recomanar prendre el producte amb molta aigua. Distanciar de l'administració d'altres medicaments per evitar interferències en l'absorció d'aquests. No administrar abans d'anar-se'n a dormir.	Adults: 7,5 g de llavors polvoritzades suspeses en 240 ml de líquid d'1 a 3 vegades al dia. Nens de 6 a 12 anys: es recomana la meitat de la dosi (OMS).
Goma guar Cyamopsis tetragonoloba	Fibra soluble que en presència d'aigua forma un gel i augmenta de volum, produeix sensació de sacietat i en conseqüència fa disminuir les ganes d'ingerir aliments.	Recomanar prendre el producte amb molta aigua per assegurar-se que la substància arriba a l'estómac i per perill d'asfíxia en persones amb problemes de deglució i/o disfàgia. Evitar el consum juntament amb medicaments i/o complementos a base de fibra.	Quantitat màxima diària 10 g/dl dia
Aliments que aportin una ingesta diària de 10 g de goma guar. - "La goma guar contribueix a mantenir nivells normals de colesterol sanguini".			
Alzina de mar , encina de mar , sargàs Fucus vesiculosus	Fibra soluble que forma un gel en presència d'aigua, augmenta el seu volum i produeix sensació de sacietat que fa disminuir les ganes d'ingerir aliments Increment en el catabolisme dels greixos en els adipòcits, atribuït al contingut de iode que podria induir la hipersecreció d'hormones tiroïdals.	Recomanar prendre el producte amb molta aigua de 15 a 30 minuts abans dels àpats. Precaucions en l'ús concomitant amb preparats que continguin iodina i/o medicaments d'ús en patologies associades a la glàndula tiroïdes. La ingestió prolongada pot reduir l'absorció del ferro ja que la fucoidina presenta una alta fixació per aquest catió.	0,5-2 g/dia de tija polvoritzada
Fesol, mongeta Phaseolus vulgaris	La faseolamina té efecte inhibidor sobre les α -amilases pancreàtica i salivar humanes.	Prendre amb els àpats principals	600-1500 mg/dia
Gimnema Gymnema sylvestre	Els àcids gimnèmics, amb capacitat de retardar l'absorció de glucosa, tenen una disposició similar aquesta molècula. Omplen els receptors de les papil·les gustatives i així eviten l'activació per les molècules de sucre presents en els aliments i controlen el desig de la ingesta.	Lleuger efecte laxant pel seu contingut en antraquinones i efecte diürètic.	400-1000 mg/dia (amb un contingut aproximat del 24% d'àcid gimnèmic)
Quitosan	Polímer natural format per glucosamina i N-acetilglucosamina (carga positiva) que s'uneix als lípids carregats negativament i redueix l'absorció gastrointestinal dels greixos i d'àcids biliars.	Possible eliminació de vitamina B2 En cas que l'extracte derivi de closques de crustaci, precaució en persones al·lèrgiques.	3 g/dia
Aliments que aportin una ingesta diària de 3 g de quitosan - "Contribueix a mantenir nivells normals de colesterol sanguini".			
Nopal Figuera de moro Opuntia ficus-indica	Planta que conté fibra dietètica insoluble, gomes i mucíl·lags naturals que contribueixen a disminuir l'absorció de greixos i sucres, alhora que fa augmentar la sensació de sacietat	Els extractes de Nopal poden interaccionar amb antidiabètics orals i cal consultar al metge prèviament a la suplementació oral amb els complementos que el contenen.	3 – 5 g/dia

REDUCTORS DE LA GANA

Cactus hoodia <i>Hoodia gordonii</i>	Indueix la secreció de colescistocinina (hormona supressora de la gana a nivell central), que ajuda a reduir la ingesta d'aliments.	No administrar a pacients amb insuficiència cardíaca, hepàtica o renal.	No hi ha dades suficients per recomanar dosis efectives.
Taronger agre, Azahar <i>Citrus aurantium</i>	Conté sinefrina que actua com agonista -adrenèrgic i que com l'octopamina, afinitat cap als receptors 3-adrenèrgics de la membrana dels adipòcits, l'estimulació dels quals provoca un increment en el procés d'oxidació dels greixos.	Precaució amb els agonistes adrenèrgics (per exemple descongestius nasals) ja que pot potenciar-ne l'actuació. Presenta interaccions amb α i β bloquejants, inhibidors de la mono amino oxidasa (IMAO), antidepressius tricíclics i teofil·lina. Contraindicat en pacients amb alteracions cardíques, hipertensió, asma, glaucoma i/o úlcera.	Càpsules amb 85mg de extracte de pericarpí (amb un contingut de 5 mg de sinefrina) - Decocció del pericarpí: 1-2 cullerades de postres per tassa, 1-3 vegades al dia.
Safranera, safrà <i>Crocus sativus</i>	Actua en l'SNC (receptors GABA _A), davant de situacions d'ansietat o depressió.		Els estudis indiquen 180 mg/dia. Cal establir una dosi terapèutica

INHIBIDORS DE LA LIPOGÈNESI

Garcinia <i>Garcinia cambogia</i> <i>Garcinia gummi-gutta</i>	L'àcid hidroxicític (AHC) produeix un descens en la lipogènesi. Indueix un descens en la síntesi d'àcids grassos de cadena llarga i de colesterol.	Desaconsellat en pacients amb diabetis de tipus II amb sobrepès.	Entre 500 i 1000 mg d'extracte de <i>Garcinia cambogia</i> , amb un contingut mínim del 50% en AHC. S'aconsella administrar entre 30 i 60 minuts abans de cada àpat
Mango africà <i>Invinga gabonensis</i>	Actua inhibint l'adipogènesi, incrementant els nivells d'adiponectina i disminuint els de leptina.	Precaució en persones amb diabetis o que prenguin agents que afectin als nivells de sucre en sang. Precaució en persones que tinguin nivells elevats de testosterona, bloqueig intestinal, problemes de fetge o aquells que prenguin <i>Cissus quadrangularis</i> o tractaments pel dolor.	Es necessari establir dosis terapèutiques. <i>S'han descrit dades referents a l'extracte patentat IGOB131® de 150mg 2 cops al dia per 10 setmanes.</i>
Cetona de gerds <i>Rubus idaeus</i>	La cetona de gerds presenta un component similar a les estructures de la capsàicina i la sinefrina que alteren el metabolisme dels lípids.	Evitar si hi ha problemes de coagulació o cardíacs, diabetis, càncer o tractaments hormonals antiandrògens.	No establerta

ACTIVITAT TERMOGÈNICA

Te verd <i>Camelia sinensis</i>	Efecte termogènic per causa de la cafeïna i les catequines. Efecte diürètic i antioxidant.	Evitar l'administració de te a última hora de la tarda o per la nit per prevenir alteracions del son. Precaució en pacients que prenen medicació anticoagulant per la presència de vitamina K.	Pols: 390 mg, 3 cops al dia (màxim 5 vegades al dia) Te herbal 1.8 – 2.2 g en 100-150 ml d'aigua bullint com una infusió herbal 3– 5 vegades al dia
Guaranà <i>Paullinia cupana</i>	Les bases xàntiques tenen efecte termogènic i son estimulants del SNC.	Evitar l'administració de guaranà a última hora de la tarda o a la nit per prevenir alteracions del son. Dosis elevades poden induir accidents cardíacs i cerebrovasculars, més freqüentment en l'administració conjunta amb efedra. No utilitzar en persones que pateixin arítmies, taquicàrdia o hipertensió.	Es recomana una dosi de 0,5-2 g/dia de droga polvoritzada o una decocció al 3 %, dos tasses/dia. Ocasionalment, pot augmentar-se la dosi fins a 3,06 g/dia
Café verd <i>Coffea</i>	L'àcid clorogènic actua com antioxidant i te capacitat de fer més lenta l'absorció de glucosa en sang. Inhibeix la proliferació d'adipòcits 3T3-L1.	Evitar l'administració de te a última hora de la tarda o per la nit per prevenir alteracions del son. Redueix l'acció dels sedants.	800 mg extracte sec de café verd amb 50% d'àcid clorogènic/ dia
Àcid linoleic conjugat (CLA)	Redueix el greix corporal mitjançant la modulació d'adipocitoquines Augmenta de l'oxidació dels àcids grassos en múscul esquelètic	* Possibles efectes adversos descrits en els estudis de taula 2.	Calen més estudis per descriure la dosi habitual. Han estat utilitzats 3.4- 6.8 g de CLA via oral durant un màxim de 2 anys.
Crom <i>Chromium</i>	Potència l'acció de la insulina, hormona necessària en el metabolisme i l'emmagatzematge de carbohidrats, greixos i proteïnes de l'organisme.	S'han descrit interaccions amb medicaments antiàcids, corticoides, blocadors H ₂ , inhibidors de la bomba de protons, blocadors. L'excreció del crom queda augmentada amb medicaments, blocadors, corticosteroides, inulina, àcid nicotínic, AINES i inhibidors de les prostaglandines. * Possibles efectes adversos descrits en els estudis de taula 2.	50-200 g/dia

- "Contribueix al metabolisme normal de macronutrients". Aquesta al·legació només pot ser utilitzada per aliments que són com a mínim, font de crom trivalent d'acord amb la declaració FONT DE (NOM DE LES VITAMINES) I/O (NOM DELS MINERALS) que figura en l'Annex del Reglament (CE) No 1924/2006.
- "Manteniment dels nivells normals de glucosa en sang". Aquesta al·legació només pot ser utilitzada per aliments que són com a mínim, font de crom trivalent d'acord amb la declaració FONT DE (NOM DE LES VITAMINES) I/O (NOM DELS MINERALS) que figura en l'Annex del Reglament (CE) No 1924/2006.

ALTRES

L-carnitina	Molècula implicada en el metabolisme dels lípids. Transporta els àcids grassos de cadena llarga a l'interior de la mitocondria.	Precaució en tractaments anti-diabètics (risc d'hipoglucèmia). Possible augment de l'INR, precaució amb fàrmacs cumarínics.	Es recomana una quantitat màxima diària de L-carnitina clorhidrat de 2g/dia o de tractat de L-carnitina de 3g/dia.
--------------------	---	--	--

Taula 2. Revisió de l'evidència científica dels complements d'ús en sobrepès i obesitat

NOM	TIPUS D'ESTUDI	PARÀMETRES ESTUDIATS * Inclou només els paràmetres relacionats directament amb la pèrdua de pes	RESULTATS
COMPLEMENTS D'ACCIÓ SACIANT I PER DISMINUIR L'ABSORCIÓ			
Glucomanan de Konjac <i>Amorphophallus konjac</i>	(6) Revisió sistemàtica ECA = 6 ; n = 60 nens ; n = 211 adults	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²)	Evidència limitada en la reducció del pes corporal en adults a curt termini. No evidència reducció en IMC. En nens manquen estudis per treure'n conclusions.
	(7) Revisió sistemàtica Metaanàlisi ; ECA = 9 ; n = 273	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²)	No s'evidencia que <i>A. Konjac</i> generi pèrdua de pes significant. Tot i així falten estudis de qualitat metodològica per determinar-ho.
	(8) Revisió sistemàtica Metaanàlisi ; 14 estudis ; n= 531	Pes corporal (Kg)	La suplementació amb <i>A. Konjac</i> sembla ser que afecta de forma favorable al pes corporal.
Plantago ovata	(9) Revisió no sistemàtica	Pes corporal (Kg) Composició corporal	Malgrat que proporciona una millora en els nivells de glucosa i el perfil lipídic, en humans, encara hi ha discrepància en la relació amb el pes corporal.
	(10) ECA doble cec n = 200	Pèrdua de pes corporal (Kg) Sacietat	L'estudi és amb una barreja de <i>P. ovata</i> i <i>A. Konjac</i> per tant no parla de l'efecte de cada un per separat. Els individus que prenen la barreja van tenir més tendència a perdre pes i més sensació de sacietat, però els resultats no van ser estadísticament significatius. Sí que va haver-hi resultats estadísticament significatius en la reducció d'altres valors com cLDL.
	(11) ECA N = 17	Sacietat Ingesta de greix i calories	S'observen diferències estadísticament significatives tant en la sacietat i en la ingesta de greix i calories, malgrat que es tracta d'una mostra molt petita per extreure'n conclusions.
Plantago afra	(12) ECA n=123	Pes corporal (Kg)	No s'observa reducció significativa de pes, però sí en disminució de glucosa, triglicèrids i LDL.
Goma guar <i>Cyamopsis tetragonoloba</i>	(13) Revisió sistemàtica	Pes corporal (Kg) Reducció de la gana Reducció de la ingesta aguda Reducció de la ingesta a llarg termini.	L'article fa referència a l'evidència disponible de les diferents fibres d'indicació en sobrepès, agrupades segons estructura química i propietats fisicoquímiques en comparació a la goma guar. Els resultats suggereixen que hi ha diferències estadísticament significatives en la reducció de la gana, la ingesta aguda, la ingesta a llarg termini i el pes corporal segons l'estructura química de la fibra. En ser més viscosa, la goma guar va reduir la sensació de gana més que la resta de fibres. La conclusió de les metaanàlisis i de les revisions sistemàtiques analitzats no s'evidencia que la goma guar sigui prou eficaç en la reducció del pes.
	(14) Revisió sistemàtica ECA = 11	Pèrdua de pes corporal (kg)	Aquesta metaanàlisi suggereix que la goma de guar no és eficaç per reduir el pes corporal. Els riscos de prendre goma de guar superen els beneficis per a aquesta indicació. Per tant, la goma guar no pot ser recomanada com a tractament per reduir pes corporal.
Alzina de mar, sargàs <i>Fucus vesiculosus</i>	(15) In vitro	Inhibició de la lipasa	L'estudi compara l'efecte inhibidor de la lipasa simulant el tracte digestiu superior entre <i>P. Canaliculata</i> , <i>A. Nodosum</i> i <i>F. vesiculosus</i> , tot i que tots tres suggereixen una inhibició significativa, és l'extracte de <i>F. vesiculosus</i> el que mostra una inhibició superior.
Fesol, mongeta <i>Phaseolus vulgaris</i>	(16) Revisió sistemàtica Metaanàlisi ; ECA = 14 ; n = 683	Pes corporal (Kg) % de greix corporal	Onze estudis amb 573 subjectes estudien la pèrdua de pes, s'observa una pèrdua de pes mitjana del 1.08Kg en individus suplementats amb <i>P. vulgaris</i> . Tres estudis amb 110 subjectes analitzen l'efecte mitjà en la reducció del % de greix corporal, i suggereixen que hi ha diferències estadísticament significatives en la reducció versus pacients no tractats amb el suplement.
	(17) Revisió sistemàtica Metaanàlisi; ECA = 6 doble cec	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) Circumferència de la cintura (cm) % de greix corporal	Metaanàlisi que aglutina 133 participants. En general són estudis amb pocs individus i de curta durada, molt heterogenis entre ells. Conclou que no s'observa relació entre <i>P. vulgaris</i> i reducció de pes.
	(18) ECA doble cec	Pèrdua i manteniment del pes corporal amb un extracte de <i>P. vulgaris</i> IQP-PV-101 IMC (kg/m ²) Circumferència de la cintura (cm) % de greix corporal	L'extracte patentat de <i>P. vulgaris</i> , sembla que es segur i efectiu tant per a la pèrdua com per al manteniment de pes corporal.
Gimnema <i>Gymnema sylvestre</i>	(19) ECA = 1 ; n = 60 Complement amb una barreja d'ingredients: 1. Àcid hidroxicitric 2. Niacina 3. Gimnema	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²)	El pes corporal i l'IMC va baixar a les 8 setmanes de l'estudi un 5-6%. Es conclou que la combinació de l'àcid hidroxicitric amb gimnema (i niacina) resulta una fórmula eficaç i segura per perdre pes que pot afavorir la reducció de l'excés de pes corporal i l'IMC. Es una barreja d'ingredients no es pot concloure l'efecte per si mateixa.
	(20) Revisió sistemàtica ECA = 14 Desglosa l'estudi segons les diferents revisions dels components actius de la <i>G. sylvestre</i> i l'efecte sobre el pes corporal.	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²)	Els components actius aïllats (àcid gimnèmic i dihidroxigimnèmic triacetat) tenen un efecte en la pèrdua de pes en models animals. No obstant això, s'han registrat poques informacions en estudis clínics humans i cal fer més esforços per obtenir resultats <i>in vivo</i> conclouents.

Quitosan	(21) Revisió sistemàtica ECA = 15 ; n = 1219	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²)	La revisió suggereix que és més eficaç que el placebo per a la pèrdua de pes a curt termini. No obstant, aquests resultats s'han de prendre amb cautela a causa de la qualitat d'alguns estudis i la variabilitat dels resultats d'aquests. Els estudis de més qualitat revelen que l'efecte en el pes corporal és mínim amb poca importància clínica.
Nopal Figuera de moro Opuntia ficus-indica	(22) Revisió sistemàtica Metaanàlisi ; ECA = 5 ; n = 382	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) Circumferència de la cintura (cm) % greix corporal	La revisió indica que no hi ha relació estadísticament significativa entre la suplementació amb <i>Opuntia ficus-indica</i> i el pes corporal i la circumferència de la cintura. Tot i així, el seu consum pot donar petites reduccions pel que fa a l'IMC i el percentatge de greix corporal.
REDUCTORS DE LA GANA			
Cactus hoodia Hoodia gordonii	(23) ECA doble cec n = 41	Ingesta energètica (kcal) Pes corporal (kg) % pes corporal	L'estudi no mostra evidència a l'eficàcia en la reducció de la ingesta energètica ni del pes corporal en el grup amb tractament amb l'extracte de <i>H. gordonii</i> comparat amb el grup placebo. Fins i tot es van referir efectes adversos en el grup tractat amb l'extracte de <i>H. gordonii</i> . D'altra banda, cal tenir en compte que la durada del tractament va ser de 15 dies, temps molt curt.
Taronger agre, Azahar Citrus aurantium	(24) Revisió sistemàtica	Pèrdua de pes corporal (Kg)	Fan falta més estudis per provar l'eficàcia en la reducció de pes de <i>C. aurantium</i> sense combinar-lo amb altres ingredients postulats per tenir efectes en la pèrdua de pes. A més remarca la importància de fer estudis sobre la seguretat.
	(25) Revisió sistemàtica ECA = 4	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) Circumferència de la cintura (cm) % greix corporal	Malgrat tot els ECA inclosos mostren diferències metodològiques, tres van informar d'una reducció de pes corporal i del percentatge de greix corporal en individus suplementats amb <i>C. aurantium</i> . un ECA va reportar un augment estadísticament significatiu del pes corporal. Per tant conclou que l'evidència de l'eficàcia de <i>C. aurantium</i> en la pèrdua de pes corporal és contradictòria i metodològicament feble. Calen estudis més rigorosos per poder recomanar-lo en pacients que volen perdre pes.
	(26) Revisió sistemàtica ECA = 1	Pes corporal (Kg) basal Pèrdua de pes.	Revisió sistemàtica molt limitada, ja que només hi ha un estudi i és una barreja d'ingredients. Diu que no es va trobar cap evidència que <i>c. aurantium</i> fos eficaç en la pèrdua de pes.
Safranera, safrà Crocus sativus	(27) Revisió no sistemàtica.	Pes corporal (Kg)	Es tracta d'una revisió no sistemàtica que resumeix totes les propietats del safrà descrites, remarcant la manca d'estudis clínics existents. L'article inclou un estudi clínic de mostra petita que suggereix que la suplementació amb <i>C. sativus</i> pot reduir picar entre hores ("snacking") i influeix positivament en la pèrdua de pes.
	(28) Revisió sistemàtica Metaanàlisi ; ECA = 10 ; n = 622	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) Circumferència de la cintura (cm)	Tot i ser una revisió centrada en els factors de risc cardiovascular, els resultats suggereixen que <i>C. sativus</i> té un efecte significatiu favorable en la pèrdua de pes corporal i la circumferència de la cintura, però no hi ha reduccions significatives en els valors de l'IMC.
INHIBIDORS DE LA LIPOGÈNESI			
Garcinia cambogia	(29) Revisió sistemàtica Metaanàlisi ; ECA = 12 ; n = 706	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²)	La metaanàlisi es feta amb ECA de mostres petites i força heterogènies. Tot i així, suggereix que <i>G. cambogia</i> pot contribuir a la pèrdua de pes a curt termini. La magnitud és petita i quan es considera només els ECA més rigorosos, la relació ja no és estadísticament significativa.
	(30) ECA = 1 n=43	IMC (kg/m ²) Matèria lliure de grassa (kg) Percentatge matèria grassa (%) Ratio cintura-maluc	L'estudi, de curta durada, diu que no es veuen efectes pel que fa als paràmetres antropomètrics. D'altra banda, sí que demostra un efecte significatiu sobre els triglicèrids.
	(31) Revisió no sistemàtica ECA = 21	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) % de greix corporal Pèrdua de gana	No es pot extreure una conclusió comuna de l'estudi dels diferents articles inclosos, ja que alguns treballs van veure l'efecte positiu de <i>G. cambogia</i> en la pèrdua de pes, reducció de la gana i percentatge de greix corporal. D'altres no es va observar aquesta reducció. Es necessari fer més estudis per confirmar l'eficàcia del suplement en el procés de pèrdua de pes.
Mango africà Invinga gabonensis	(32) Revisió sistemàtica ECA = 3 ; n = 208	Pes corporal (Kg) % de greix corporal Circumferència de la cintura (cm) Perímetre del maluc (cm)	Els resultats de la revisió suggereixen que la suplementació té una reducció estadísticament significativa pel que fa al pes corporal i la circumferència de la cintura comparat amb el placebo. No obstant, a causa de la manca de qualitat metodològica dels estudis i la curta durada d'aquests, es necessiten més estudis per demostrar la seva eficàcia.
Cetona de gerds Rubus idaeus	(33) In vivo	Pes corporal Pes del fetge Pes de diferents teixits adiposos viscerals: epididim, mesentèric i retroperitoneal	La cetona de gerds va estimular el metabolisme del teixit adipós blanc i marró, va inhibir de forma no significativa l'absorció intestinal de greix dietètic. Amb cetona de gerds els ratolins disminueixen el pes corporal, del fetge i dels teixits adiposos viscerals estudiats.
	(34) In vitro	Diferenciació adipocítica de pre-adipòcits 3T3-L1 i l'efecte en l'expressió gènica de marcadors adipogènics i lipogènics	El tractament dels adipòcits amb gerd va suprimir la diferenciació adipocitària i suprimeix l'expressió dels gens implicats en l'adipogènesi. En adipòcits madurs, s'incrementen les activitats de transcripció de gens implicats en lipòlisi. Suggereix que els gens alteren el metabolisme dels lípids en els adipòcits 3T3-L1.
ACTIVITAT TERMOGÈNICA			
Te verd Camelia sinensis	(35) Revisió sistemàtica ECA = 5 ; n = 301	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) % de greix corporal Perímetre cintura-maluc (cm)	L'anàlisi no va evidenciar diferències significatives en la pèrdua de pes, IMC, ni perímetre cintura – maluc. Mostra diferències significatives en el percentatge de greix corporal (no clínicament rellevants).
	(36) Revisió sistemàtica ECA = 14 ; n = 1945	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) % de greix corporal Perímetre cintura-maluc (cm)	Les preparacions de te verd semblen induir pèrdua de pes petita, estadísticament no significativa, en adults amb sobrepès o obesos, clínicament no rellevants. El te verd no va tenir efectes significatius sobre el manteniment de la pèrdua de pes.
	(37) Revisió sistemàtica ECA = 11	Pèrdua de pes corporal i manteniment del pes (Kg) segons ètnia i consum de cafeïna	Les catequines del té semblen tenir una influència positiva en la pèrdua i manteniment del pes corporal. La ingesta de cafeïna pot influir positivament a la modificació dels paràmetres. L'etnicitat mostra heterogeneïtat en els resultats, possiblement atribuïbles a polimorfismes (ADORA2A i COMT). Cal fer més investigació per saber si el consum del te fa modificar el pes corporal segons la predisposició genètica de les persones.

	(38) Revisió sistemàtica ECA = 11 ; n = 693	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) Perímetre cintura (cm)	Els resultats de la metaanàlisi mostren diferències estadísticament significatives entre el pes corporal i l'IMC del grup tractat amb te verd comparat amb el grup control. Tot i que calen més estudis, les evidències disponibles suggereixen que l'extracte de te verd sembla eficaç en el tractament de l'obesitat.
Guaranà Paullinia cupana	(39) In vivo. Humans. Estudi de casos: n = 637	L'estudi va avaluar les associacions entre la ingesta de guaranà i els trastorns relacionats amb l'obesitat i la síndrome metabòlica.	Els resultats descrits en l'estudi suggereixen que la ingesta habitual de guaranà contribueix positivament a prevenir diversos trastorns metabòlics en la gent gran, ja que la prevalença d'obesitat i altres patologies associades la síndrome metabòlica va ser inferior en el grup tractat amb guaranà. Tot i així no hi ha prou evidència per a la determinació.
	(40) in vivo n = 67 ; Barreja amb Ephedra sinica.	Pèrdua de pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) % de greix corporal Perímetre cintura-maluc (cm)	La barreja d'herbes mostra eficàcia en la pèrdua de pes, hi ha diferències estadísticament significatives comparat amb el placebo. També va produir majors reduccions en el perímetre del maluc.
Cafè verd Coffea	(41) Revisió sistemàtica ECA = 4	Pèrdua de pes (Kg) IMC (kg/m ²)	S'observa una pèrdua de pes estadísticament significativa. Malgrat aquests resultats, tots mostren limitacions en la metodologia. L'extracte de cafè no es recomana com un tractament segur o eficaç per perdre pes, ja que calen estudis més rigorosos per evidenciar-ho.
	(42) Revisió sistemàtica ECA = 3	Pèrdua de pes (Kg) IMC (kg/m ²) Efectes adversos	El resultat metanalític revela una diferència significativa en la pèrdua de pes corporal en individus que prenen cafè verd en comparació amb el grup placebo. Tot i així la magnitud de l'efecte és moderada i hi ha una heterogeneïtat significativa entre els estudis. Es conclou que els resultats d'aquests assajos són prometedors, però els estudis tenen una qualitat metodològica pobre.
Àcid linoleic conjugat (CLA)	(43) Revisió sistemàtica	Pèrdua de pes (Kg) Perímetre de la cintura (cm)	Malgrat que hi ha evidència sobre l'efecte del CLA en l'obesitat, cal fer més estudis de la ingesta de CLA en humans per establir-ne la seva seguretat i eficàcia.
	(44) Revisió sistemàtica ECA = 18	Massa magra (Kg)	Durant el tractament amb CLA la massa magra augmenta, inicialment de forma ràpida, però l'augment total és petit (<1%). Aquest canvi no va mostrar un efecte significatiu segons la durada de tractament ni de la dosi.
	(45) Revisió sistemàtica	Pes corporal (Kg) Massa magra (Kg)	Els experiments en humans no han estat capaços de demostrar un efecte significatiu en la pèrdua de pes corporal. De fet, alguns estudis suggereixen una tendència a la disminució del greix corporal i un augment de la massa magra del cos, mentre que altres plantegen efectes perjudicials de la trans-10, cis-12 CLA sobre el perfil lipídic, el metabolisme de la glucosa i la sensibilitat a la insulina. Abans de recomanar la suplementació de CLA, cal fer més investigació sobre l'eficàcia humana i la seguretat dels diferents isòmers de CLA.
	(46) Revisió sistemàtica	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m ²) % de greix corporal Perímetre cintura-maluc (cm)	Un metanàlisi amb 520 participants va observar una reducció de pes significativa, un altre metanàlisi de 789 participants mostra una petita diferència significativa pel que fa l'IMC. Per contra, no mostra diferències estadísticament significatives en la circumferència de la cintura. Com a conclusió enuncien que no té rellevància clínica sobre la composició corporal a llarg termini.
	(47) Revisió sistemàtica ECA = 13	Pes corporal (Kg) IMC (kg/m) Massa magra (Kg)	La revisió d'estudis en ratolins descriu canvis en el pes corporal i la composició corporal. Els estudis en humans suggereixen que la ingesta de complements de CLA no redueixen el pes corporal. Inclús la revisió suggereix que l'isòmer trans-10, cis-12 pot tenir efectes adversos sobre la salut humana, ja que pot produir lipodistrofia, resistència a la insulina i disminuir la producció de greix en la llet de dones lactants.
Crom	(48) Revisió sistemàtica. Metaanàlisi. ECA = 10	Pes corporal (Kg)	Els resultats mostren que l'efecte del picolinat de crom en comparació amb placebo redueix el pes corporal. La rellevància clínica de l'efecte és discutible i la manca de solidesa significa que el resultat s'ha d'interpretar amb precaució.
	(49) Revisió sistemàtica. ECA = 9 ; n = 622	Pèrdua de pes corporal (Kg)	En pacients amb picolinat de crom es va observar una reducció del pes corporal però no es va poder determinar l'efecte a llarg termini, ni la relació amb la dosi, ja que es va observar reducció en totes les dosis investigades.
	(50) Revisió sistemàtica. Metaanàlisi ; ECA = 20	Pèrdua de pes (Kg)	Els resultats dels estudis mostren heterogeneïtat estadística. La rellevància clínica és incerta, tot i que hi ha reduccions de pes corporal significatives, la magnitud de l'efecte es petita. Calen més estudis clínics, amb uniformitat en les eines de mesura i amb una durada mínima de 16 setmanes. Els efectes adversos descrits són: diarrea, vertigen, cefalees i urticària.
ALTRES			
L-carnitina	(51) in vivo n = 12	IMC (kg/m ²) Massa magra (Kg) % de greix corporal	Amb deu dies no hi ha canvi en els paràmetres de composició corporal, tot i que cal avaluar altres estudis amb aquesta hipòtesi. Es va observar que la suplementació de L-carnitina va provocar un augment significatiu de l'oxidació de greixos.
	(52) in vivo	Pes corporal (Kg)	El pes corporal va disminuir en els ratolins tractats en comparació amb el del grup placebo. Malgrat el tipus d'alimentació que rebien els ratolins, l'article conclou que si es suplementa amb L-carnitina es poden atenuar les taxes d'acumulació de greixos i millorar el perfil lipídic.
	(53) Revisió sistemàtica ECA = 9 ; n = 911	Pèrdua de pes (Kg) IMC (kg/m ²)	Suggereix una pèrdua significativa del pes corporal i disminució de l'IMC en individus suplementats amb L-carnitina comparats amb el grup placebo. Aquesta pèrdua de pes disminueix significativament amb el temps.

BIBLIOGRAFIA

- Organització Mundial de la Salut. Disponible a: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
- Hernández A, Zomeño, MD, Dégano I, Pérez S, Goday A, Vila J, Civeira F, Moure R, Marrugat J. Exceso de peso en España: situación actual, proyecciones para 2030 y sobre coste directo estimado para el Sistema Nacional de Salud. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Nov 23. [Consultable a Internet] Disponible a: <https://www.revescardiol.org/en-linkresolver-excess-weight-in-spain-current-S1885585718304407>
- Pera G, González CA. Grupo EPIC España. Consumo de suplementos vitamínicos y minerales en población adulta sana de cinco provincias de España. *Gac Sanit* 1999;13(4): 326-327.
- Skeie, G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiano P, Jakšzyn P, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr*. 2009, S226-2238.
- Marra MV, Boyar AP. Position of the American Dietetic Association: nutrient supplementation. *J Am Diet Assoc*. 2009 Dec (12):2073-85.
- Zalewski et al. The effect of glucomannan on body weight in overweight or obese children and adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition* 31 (2015) 437- 442. Disponible a: [http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007\(14\)00425-0/pdf](http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007(14)00425-0/pdf)
- Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. The efficacy of glucomannan supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American College of Nutrition* 2014; 33(1): 70-78 Disponible a : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24533610>
- Nitesh Sood, William L Baker, and Craig I Coleman. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1167–75. Disponible a: <http://ajcn.nutrition.org/content/88/4/1167.full.pdf+html>
- Pal S, Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obesity Reviews*. 2012; 13:1034-1047. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863407>
- Salas-Salvadó J, et al. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *British Journal of Nutrition* (2008),99, 1380–1387. Disponible a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18031592>
- Turnbull WH. The effect of a Plantago ovata seed containing preparation on appetite variables, nutrient and energy intake. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995 May; 19(5):338-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7647826>
- Rodríguez-Morán M, et al. Lipid- and glucose-lowering efficacy of Plantago Psyllium in type II diabetes. *J Diabetes Complications*. 1998 Sep-Oct; 12(5):273-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747644>
- Wanders et al. Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011 Sep;12(9):724-39 Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676152>
- Pittler MH1, Ernst E. Guar gum for body weight reduction: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2001 Jun 15;110(9):724-30. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11403757>
- Chater PI Inhibitory activity of extracts of Hebridean brown seaweeds on lipase activity. *J Appl Phycol*. 2016;28:1303-1313. Epub 2015 May 26. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789227/>
- Udani J, Tan O, Molina J. Systematic Review and Meta-Analysis of a Proprietary Alpha-Amylase Inhibitor from White Bean (*Phaseolus vulgaris* L.) on Weight and Fat Loss in Humans. *Foods*. 2018;7(4):63. doi:10.3390/foods7040063. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920428/>
- Onakpoya I, Aldaas S, Terry R, Ernst E. The efficacy of *Phaseolus vulgaris* as a weight-loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *British Journal of Nutrition*. 2011;106:196-202. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22844674>
- Grube B1, Chong WF, Chong PW, Riede L. Weight reduction and maintenance with IQP-PV-101: a 12-week randomized controlled study with a 24-week open label period. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Mar;22(3):645-51. doi: 10.1002/oby.20577. Epub 2013 Sep 5. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24006357>
- Preuss, H.G., Bagchi, D., Bagchi, M., Rao, C.V.S., Dey, D.K. & Satyanarayana, S. 2004, "Effects of a natural extract of (–)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestre* extract on weight loss", *Diabetes, Obesity and Metabolism*, May;6(3):171-80. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056124>
- Pothuraju R, Sharma RK, Chagalamarri J, Jangra S, Kumar Kavadi P. A systematic review of *Gymnema sylvestre* in obesity and diabetes management. *J Sci Food Agric*. 2014 Mar 30;94(5):834-40. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166097>
- Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CAE, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD003892. DOI: 10.1002/14651858.CD003892.pub3 Disponible a: https://www.cochrane.org/CD003892/ENDOC_chitosan-for-overweight-or-obesity
- Onakpoya, I.J., O'Sullivan, J. & Heneghan, C.J. 2015, "The effect of cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) on body weight and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials", *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, vol. 31, no. 5, pp. 640-646. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837206>
- Blom WA et al. Effects of 15-d repeated consumption of *Hoodia gordonii* purified extract on safety, ad libitum energy intake, and body weight in healthy, overweight women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011 Nov;94(5):1171-81. Disponible a: <http://ajcn.nutrition.org/content/94/5/1171.long>
- Ulbricht C, Costa D, Giese N, Isaac R, Liu A, Liu Y, et al. An evidence-based systematic review of bitter orange (*Citrus aurantium*) by the natural standard research collaboration. *J Diet Suppl*. 2013;10(4):391-431. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237193>
- Onakpoya I, Davies L, Ernst E. Efficacy of herbal supplements containing *Citrus aurantium* and synephrine alkaloids for the management of overweight and obesity: A systematic review. *Focus Altern Complement Ther*. 2011;16(4):254-60. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.2042-7166.2011.01115.x>
- Bent S, Padula A, Neuhaus J. Safety and efficacy of citrus aurantium for weight loss. *Am J Cardiol*. 2004;94(10):1359-61. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541270>
- Mashmoul M et al. Saffron: A Natural Potent Antioxidant as a Promising Anti-Obesity Drug. *Antioxidants (Basel)*. 2013 Oct 29;2(4):293-308. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665515/>
- Pourmasoumi M, Hadi A, Najafgholizadeh A, Kafeshani M, Sahebkar A.

- Clinical evidence on the effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on cardiovascular risk factors: A systematic review meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2018 Nov 28;139:348-359. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30502528>
29. Igho Onakpoya, Shao Kang Hung, Rachel Perry, Barbara Wider, and Edzard Ernst, "The Use of Garcinia Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight loss Supplement: A Systematic Review and Meta- Analysis of Randomised Clinical Trials," *Journal of Obesity*, vol. 2011; 509038. Disponible a : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197150>
 30. Vasques, C.A.R., Schneider, R., Klein-Júnior, L.C., Falavigna, A., Piazza, I. & Rossetto, S. 2014, "Hypolipemic Effect of Garcinia cambogia in Obese Women", *Phytotherapy Research*, 2014 Jun;28(6):887-91. Disponible a : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133059>
 31. Fassina P, Scherer Adami F, Terezinha Zani V, Kasper Machado IC, Garavaglia J, Quevedo Grave MT, Ramos R, Morelo Dal Bosco S. The effect of Garcinia Cambogia as coadjuvant in the weight loss process. *Nutr Hosp.* 2015 Dec 1;32(6):2400-8. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667686>
 32. Onakpoya I, Davies L, Posadzki P, Ernst E. The efficacy of Irvingia gabonensis supplementation in the management of overweight and obesity: a systematic review of randomized controlled trials. (1) *J Diet Suppl.* 2013 Mar;10(1):29-38. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419021>
 33. Morimoto C, Satoh Y, Hara M, Inoue S, Tsujita T, Okuda H. Anti-obese action of raspberry ketone. *Life Sci.* 2005;77(2):194-204. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862604>
 34. Park KS. Raspberry ketone, a naturally occurring phenolic compound, inhibits adipogenic and lipogenic gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Pharm Biol.* 2015;53(6):870-5. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25429790>
 35. Baladia E, Basulto J, Manera M, Martínez R, Calbet D.. Effect of green tea or green tea extract consumption on body weight and body composition; systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp.* 2014 Mar 1;29(3):479-90. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558988>
 36. Jurgens TM, Whelan AM, Killian L, Doucette S, Kirk S, Foy E. Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12). Disponible a: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010804247&DocumentID=CD008650>
 37. Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: A meta-analysis. *Int J Obes.* 2009;33(9):956-61 Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597519>
 38. Sun WM, Shang HX, Duan YQ, Cheng WD. Effectiveness of green tea extracts for simple obesity: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2014; 14(8): 999-1003 Disponible a: <http://www.cjebm.com/article/10.7507/1672-2531.20140164>
 39. Da Costa Krewer C, Ribeiro EE, Ribeiro EAM, Moresco RN, De Ugalde Marques Da Rocha MI, Dos Santos Montagner GFF, et al. Habitual intake of Guaraná and metabolic morbidities: An epidemiological study of an elderly amazonian population. *Phyther Res.* 2011;25(9):1367-74. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21341>
 40. Boozer CN, Nasser JA, Heymsfield SB, Wang V, Chen G, Solomon JL. An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25(3): 316-24. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319627>
 41. Buchanan R, Beckett RD. Green Coffee for Pharmacological Weight Loss. *J Evidence-Based Complement Altern Med.* 2013;18(4):309-13. Disponible a: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2156587213496818>
 42. Onakpoya I, Terry R, Ernst E. The use of green coffee extract as a weight loss supplement: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943088/>
 43. Campos MG. Conjugated Linoleic Acid (CLA) Intake, A Mini Review. *IOSR J Environ Sci Toxicol Food Technol.* 2016;10(09):129-32. Disponible a: <http://www.iosrjournals.org/iosr-jestft/papers/vol10-issue9/Version-1/T100901129132.pdf>
 44. Schoeller DA, Watras AC, Whigham LD. A meta-analysis of the effects of conjugated linoleic acid on fat-free mass in humans. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009;34(5):975-8. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935864>
 45. Silveira MB, Carraro R, Monereo S, Tébar J. Conjugated linoleic acid (CLA) and obesity. *Public Health Nutr.* 2007;10(10 A):1181-6. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903328>
 46. Onakpoya, I.J., Posadzki, P.P., Watson, L.K., Davies, L.A. & Ernst, E. The efficacy of long-term conjugated linoleic acid (CLA) supplementation on body composition in overweight and obese individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical. *European Journal of Nutrition*, vol. 51, no.2, pp. 127-134. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990002>
 47. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: *J Lipid Res.* 2003;44(12):2234-41. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12923219>
 48. Pittler MH, Stevinson C, Ernst E. Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 Apr;27(4):522-9. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12664086>
 49. Tian H, Guo X, Wang X, He Z, Sun R, Ge S, Zhang Z. Administración de suplementos de picolinato de cromo a adultos con sobrepeso u obesos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 11. Disponible a: <https://www.cochrane.org/es/CD010063/administracion-de-suplementos-de-picolinato-de-cromo-personas-con-sobrepeso-u-obesas>
 50. Onakpoya, I., Posadzki, P. & Ernst, E. Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes. Rev.* 2019 Jun;14(6): 496-507. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23495911>
 51. Wutzke KD, Lorenz H. The effect of L-carnitine on fat oxidation, protein turnover, and body composition in slightly overweight subjects. *Metabolism.* 2004;53(8):1002-6. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281008>
 52. Wu T, Guo A, Shu Q, Qi Y, Kong Y, Sun Z, et al. L-Carnitine intake prevents irregular feeding-induced obesity and lipid metabolism disorder. *Gene.* 2015;554(2):148-54. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445284>
 53. Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S, Djafarian K, Olyaeemanesh A. The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2016;17(10):970-6. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27335245>

MÉS FORMACIÓ
MÉS PARTICIPACIÓ
MÉS INNOVACIÓ
MÉS PRÀCTIC
MÉS CONEIXEMENT
MÉS SALUT

NOVA!

À G O R A

La formació que millora la salut

PLANIFICA LA TEVA FORMACIÓ A
www.agorasanitaria.com



ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Depleció de nutrients a causa de tractaments farmacològics crònics indicats en patologia cardiovascular

G. Rodríguez, farmacèutica, màster en Nutrició i Salut, UOC

A. Ramírez, farmacèutica

M. Blanco, llicenciada en Farmàcia i en Ciència i Tecnologia dels Aliments, posgrau en interaccions fàrmac-aliment, professora consultora de la UOC

Aquest treball, en format pòster, va ser presentat a Barcelona al congrés Infarma 2019.

Les interaccions aliment-medicaments (IAM) es produeixen quan un fàrmac no té l'efecte esperat per causa d'un aliment o perquè la persona segueix un tipus de dieta determinada.

Tot i que són un problema significatiu en la pràctica clínica tant perquè se'n deriven efectes adversos com perquè alteren l'eficàcia del fàrmac, una de les principals dificultats amb què ens trobem és el desconeixement d'aquest factor que té el professional sanitari.

Encara més desconegudes són les interaccions medicament-aliment (IMA), no només perquè no estem acostumats a valorar-les sinó per la manca de documentació científica disponible. Les interaccions medicament-aliment (IMA) es produeixen quan els fàrmacs influeixen en l'aprofitament de nutrients o en l'estat nutricional del pacient.

Els pacients amb patologies cròniques, principalment els més grans de 60 anys, sovint presenten un

dèficit de nutrients bàsics que poden augmentar per l'estat nutricional, pel mateix tractament farmacològic i per la patologia crònica.

1. L'estat nutricional en pacients amb patologia cardiovascular

Aquesta patologia té una acció bidireccional, tant pot afectar la patologia en l'estat nutricional del pacient com les deficiències nutricionals poden contribuir a la malaltia i a la susceptibilitat dels efectes del fàrmacs.

Està demostrat que els pacients tendeixen a obtenir un pronòstic pitjor si mantenen un mal estat nutricional i tant la patologia de base com les condicions d'hospitalització contribueixen a desenvolupar o a agreujar el quadre de malnutrició. De fet, en malalts hospitalitzats, la incidència de malnutrició és molt alta. Aquestes evidències suggereixen que els clínics haurien de fixar l'atenció no únicament en la restricció de sodi de la dieta sinó també en una ingesta macronutricional i micronutricional adequada.

El cor és un òrgan altament eficient que requereix més ATP que qualsevol altre. Cada 30 dies es reconstrueix sencer amb components proteics nous. Mantenir les funcions energètiques requereix un proveïment continuat d'aminoàcids, lípids i hidrats de carboni i són cofactors essencials micronutrients el coenzim Q10, L-carnitina, tiamina i aminoàcids com la taurina.

Les malalties cardiovasculars van acompanyades d'una deficiència de micronutrients que és clau per a la transferència d'energia. En el cas de la insuficiència cardíaca, diversos estudis la relacionen amb dèficit de micronutrients que pot anar associat a un

Figura 1. Persones més vulnerables a les interaccions

Amb risc de desnutrició

Amb problemes de salut greus

Nens, embarassades i lactància

Gent gran

Pacients polimedicats o amb tractaments crònics

pronòstic menys favorable per la ineficiència energètica consegüent.

- L'L-carnitina intervé en el transport d'àcids grassos a l'interior de la mitocondria.
- La creatina és un regulador clau en el metabolisme energètic de tots els teixits musculars, incloent-hi el cor. El dèficit s'ha relacionat amb la gravetat de la insuficiència cardíaca

Hi ha diversos estudis que demostren que l'ús de diürètics tiazídics fa augmentar l'excreció urinària de zinc en pacients amb hipertensió ”

leni. El zinc i el seleni són antioxidants, el seleni és un enzim antioxidant que protegeix contra la disfunció endotelial.

- La tiamina juntament amb altres vitamines del grup B juga un important paper com a coenzim en el metabolisme dels carbohidrats. Un dèficit d'aquesta vitamina comporta una disminució en la producció d'ATP.
- El coenzim Q10. El ràtio LDL/coenzim Q10 és considerat un factor de risc de malaltia coronària. Els nivells plasmàtics de coenzim Q10 estan disminuïts en situacions d'estrès oxidatiu elevat com la disfunció cardiocirculatoria greu, també hi ha evidències que en insuficiència cardíaca crònica les concentracions de coenzim Q10 estan disminuïdes en el teixit miocàrdic i que aquest dèficit és més acusat com més greu és la insuficiència cardíaca.

L'insuficiència cardíaca està reconeguda com una malaltia sistèmica associada a desordres neurohormonals, estrès oxidatiu i processos inflamatoris. La importància dels micronutrients està relacionada amb la funció que fa en els senyals neurohormonals i en el paper que juguen en la reducció de l'estrès oxidatiu i dels nivells de citocines proinflamatòries.

- La vitamina D té una funció relacionada amb la contractilitat cardíaca i la homeòstasi del calci.

- Magnesí, potassi, zinc i se-

Els mecanismes pels quals la insuficiència cardíaca promou estats de malnutrició inclouen malabsorció per edema intestinal, anorèxia per a la producció de citocines i limitacions en l'alimentació i la preparació d'aliments per fatiga i augment del treball respiratori.

Fàrmacs indicats en patologia cardiovascular amb més risc de depleció de nutrients

A més de la influència bidireccional, estat nutricional/patologia cardiovascular, els mateixos fàrmacs indicats per combatre la segona poden propiciar deficiències de nutrients que complicaran encara més l'estat nutricional del pacient i influir en el pronòstic de la malaltia.

2.1 Diürètics

L'ús crònic de diürètics pot comportar un augment de l'eliminació urinària de minerals. Els diürètics són els fàrmacs que produeixen hiponatrèmia més sovint.

Les pèrdues de potassi i magnesí també poden augmentar, especialment amb diürètics de nansa i tiazídes. Els mecanismes pels quals aquestes pèrdues es produeixen són múltiples, els diürètics tiazídics entre altres, indueixen l'excreció de magnesí en suprimir la PTH i els diürètics de nansa inhibeixen la reabsorció de potassi i magnesí al ronyó. Els pacients amb més risc de patir hipomagnesèmia són els que tenen insuficiència cardíaca i reben altes dosis de diürètics en tractaments crònics, gent gran amb dietes pobres en magnesí o que beuen dosis altes d'alcohol.

També hi ha diversos estudis que demostren que l'ús de diürètics tiazídics fa augmentar l'excreció urinària de zinc en pacients amb hipertensió. La depleció de zinc per ús de diürètics tiazídics sembla que passa quan hi ha altres factors de risc com dietes pobres en zinc, cirrosi hepàtica, diabetes mellitus, malalties gastrointestinals o malaltia renal.

Les proves en models animals indiquen que els diürètics de nansa (especialment furosemida) augmenten l'excreció de calci i afecten negativament l'homeòstasi. Tot i que hi pot haver un mecanisme compensatori, s'ha de tenir en compte que amb l'edat, l'absorció intestinal de calci és menys eficient i que

pot haver-hi un risc més alt de DMO (densitat mineral òssia) disminuïda i, per tant, l'ús crònic pot provocar un risc de fractura. Els diürètics de nansa i les tiazides també poden incrementar l'eliminació urinària de tiamina. El risc de dèficit de tiamina és clínicament

L'estat nutricional dels pacients amb patologia cardiovascular no només queda compromès per la mateixa malaltia, sinó també pel tractament farmacològic.

Actuar sobre l'estat nutricional és un dels factors claus per aconseguir la millor resposta a l'estratègia terapèutica ”

rellevant en pacients amb insuficiència cardíaca en tractament crònic amb diürètics de nansa o tiazides, ja que el dèficit, conegut com a beriberi, provoca un deteriorament cardíac. Aquest risc també pot estar augmentat per una ingesta inadequada.

S'ha de tenir en compte que nivells baixos de tiamina afecten especialment la gent gran i és en aquesta edat en què la insuficiència cardíaca és més freqüent.

3.2 Antihipertensius

Els tractaments crònics amb dosis altes d'IECA, poden causar depleció de zinc. Aquest risc és més acusat amb el captopril que amb altres IECAS i especialment en pacients amb comorbiditats com insuficiència cardíaca, malaltia hepàtica o renal, edat avançada, malabsorció o diarrea.

El mecanisme pel qual es produeix aquesta interacció sembla que és la quelació del zinc amb el radical tiol present al captopril que n'afavoreix l'excreció.

3.3 Estatines

Les estatines poden fer disminuir els nivells de coenzim Q10 per sota del llindar requerit per nombrosos processos redoxdependents. El coenzim Q10 és

un compost similar a les vitamines que té funcions de transport d'electrons a la mitocondria i per tant, energètiques.

El mecanisme pel qual es produeix aquesta interacció es deu al fet que el coenzim Q10 comparteix una ruta biosintètica amb el colesterol i les estatines inhibeixen la síntesi del mevalonat (precursor intermedi del coenzim Q10)

Les investigacions suggereixen que l'efecte beneficiós del coenzim Q10 en la prevenció de malalties cardiovasculars es deu a la capacitat d'actuar com antioxidant contra l'estrès oxidatiu que contribueix de forma molt important a la fisiopatologia de les malalties cardiovasculars incloent-hi insuficiència cardíaca, hipertensió i isquèmia.

3.4 Digoxina

Els glucòsids cardiotònics provoquen una hiperexcreció de magnesi. Els pacients tractats amb digoxina han de seguir una dieta d'aliments rics en magnesi. La deficiència de magnesi és el trastorn electrolític més freqüentment identificat i significatiu amb relació a la toxicitat de la digoxina. Cal fer monitoratge

Figura 2. Ús crònic de diürètics i dèficit de tiamina

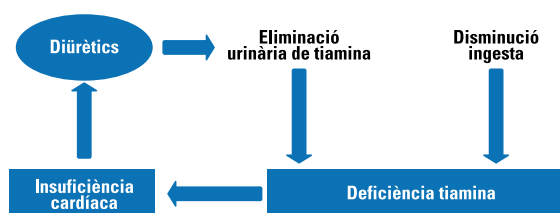


Figura 3

Fàrmac	Nutrient deplecionat
Diürètics	Sodi, potassi, magnesi, zinc, calci, tiamina
Acenocumarol	Vitamina K
Àcid acetilsalílic	Ferro, àcid fòlic
IECA	Zinc
Estatines	Coenzim Q10
Digoxina	Magnesi
Fibrats i segrestadors de sals biliars	Vitamines A,B,D,E,K, fòsfor, calci, ferro zinc

dels nivells de magnesi en cas de deficiència i valorar l'administració d'un suplement.

3.5 Fibrats i segrestadors de sals biliars

La colestiramina i el colestipol fixen les sals biliars i impedeixen l'absorció de nombrosos nutrients: vitamines A, B12, D, E, K, àcid fòlic, fòsfor, calci, ferro i zinc.

L'administració crònica de gemfibrozil produeix una disminució de vitamina E en sèrum. Cal monitorar els nivells de la vitamina i valorar la possibilitat de donar suplementes de vitamina E.

Conclusions

L'estat nutricional dels pacients amb patologia cardiovascular no només queda compromès per la ma-

teixa malaltia, sinó també pel tractament farmacològic. Actuar sobre l'estat nutricional és un dels factors claus per aconseguir la millor resposta a l'estratègia terapèutica i per influir positivament a l'evolució de la malaltia.

A la farmàcia comunitària hem de d'estar especialment alerta davant de les persones més vulnerables, especialment quan en el cas conflueixen diferents circumstàncies com ser persona en risc de desnutrició, gran, polimedicada o amb problemes de salut greus. A més de recomanacions nutricionals, els complements alimentosos poden ser aliats per millorar la salut dels pacients.

BIBLIOGRAFIA

1. J.B. Montoro, A. Salgado, coordinadors. *Interacciones Fármacos-alimentos*. 1a ed. Barcelona. Rubes Editorial, S.L; 1999. p. 13-16; 196-200
2. Gloria Arbonés, Joan Bosch, Irene Bretón, Aquilino García, Pilar García, Montserrat Rivero, M^a Carmen Vidal. Coordinadora: Rosaura Farré. *Les recomanacions de l'Acadèmia. Interaccions Aliments-Medicament en la població geriàtrica*. Barcelona. Ed. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 2017. p 193-219
3. Victor Soukoulis, MD; Jamil B. Dihu et col. Micronutrient Deficiencies. An Unmet Need in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 54, No. 18, 2009
4. Jennifer A. Wooley, MS, RD, CNSD. Characteristics of Thiamin and Its Relevance to the Management of Heart Failure. *Nutrition in Clinical Practice*. Vol 23 Num. 5 October 2008, p 487-49
5. Brady JA, Rock CL, Horneffer MR. Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure. *J Am Diet Assoc* 1995;95(5):541-4.
6. Pepe S, Marasco SF, Hass SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion* 2007 Jun; Vol. 7. Suppl, p. S154-67
7. Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med* 1997;18(Suppl):S137-44.
8. Watts, G.F.; Castelluccio, C.; Rice Evans, C.; Taub, N.A.; Baum, H.; Quinn, P.J. Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. *J.Clin. Pathol.* 1993;46:1055-1057
9. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, Richardson P, Xia L-J, Ye C-Q, Tamagawa H. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8931-4
10. Dørup, I.; Skajaa, K.; Clausen, T.; Kjeldsen, K. Reduced concentrations of potassium, magnesium, and sodium-potassium pumps in human skeletal muscle during treatment with diuretics. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 1988;296:455-458
11. Leary WP, Reyes AJ. Diuretic-induced magnesium losses. *Drugs* 1984;28 Suppl 1:182-7
12. Rejnmark, L.; Vestergaard, P.; Pedersen, A.R.; Heickendorff, L.; Andreasen, F.; Mosekilde, L. Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: A randomized, double-blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003, 33, 41-50.
13. Wermers, R.A.; Kearns, A.E.; Jenkins, G.D.; Melton, L.J. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am. J. Med.* 2007, 120, 911.e9-15
14. Reyes AJ, Olhaberry JV, Leary WP, Lockett CJ, van der Byl K. Urinary zinc excretion, diuretics, zinc deficiency and some side-effects of diuretics. *S Afr Med J* 1983;64(24):936-41
15. Reyes AJ, Leary WP, Lockett CJ, Alcocer. Diuretics and zinc. *S Afr Med J* 1982;62(11):373-5.
16. Golik A, Zaidenstein R, Dishy V, Blatt A, Cohen N, Cotter G, et al. Effects of captopril and enalapril on zinc metabolism in hypertensive patients. *J Am Coll Nutr* 1998; 17:75-78
17. Trasobares, E.; Corbatón, A.; González-Estecha, M.; López-Colón, J.L.; Prats, P.; Olivan, P.; Sánchez, J.A.; Arroyo, M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE i) on zinc metabolism in patients with heart failure. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2007, 21 (Suppl. S1), 53-55.
18. Young IS, Goh EM, McKillop UH, Stanford CF, Nicholls DP, Trimble ER. Magnesium status and digoxin toxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 1991 Dec;32(6):717-21.
19. Whang R, Oei TO, Watanabe A. Frequency of hypomagnesaemia in hospitalized patients receiving digitalis. *Arch Intern Med* 1985;145(4):655-6.
20. Aberg F, Appelkvist EL, Bröijersén A, Eriksson M, Angelin B, Hjemdahl P, Dallner G. Gemfibrozil-induced decrease in serum ubiquinone and alpha- and gamma-tocopherol levels in men with combined hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 1998 Mar;28(3):235-42.

PLANTES MEDICINALS

Rodiola, l'arrel que va sorgir del fred

M. J. Alonso, farmacèutica, diplomada en Fitoteràpia, especialista en Farmàcia Galènica i Industrial, membre fundadora de la Societat Espanyola de Fitoteràpia (SEFIT)

Coneguda també com a *Roseroot* (arrel de rosa) *Golden Root* (arrel d'or) o *Artic Root* (arrel de l'Àrtic), la rodiola (*Rhodiola rosea*) és una planta de la família de les crassulàcies, verda i carnosa, capaç de prosperar i suportar les condicions extremes i gèlides de les regions del nord del planeta. Creix de forma silvestre a Rússia i al nord d'Europa, Àsia i Amèrica del Nord, tot i que també es pot trobar a les zones més fredes dels Pirineus i dels Alps. Es tracta d'una planta dioica que floreix de juny a agost, amb flors que van del color groc a l'ataronjat en els peus masculins i de color porpra, granat o gairebé negre en els peus femenins. Perd la part aèria quan les condicions són desfavorables, quan apareixia sobre el sòl era motiu d'alegria per als pobles antics de les zones en les quals es desenvolupa, ja que l'aparició significava el pas del cru hivern a la primavera i a un clima més benigne [imatges 1 i 2].

Usos tradicionals i una mica d'història¹

Les poblacions en les quals creix de forma natural la utilitzen com a aliment i com a medicament. Com a aliment les arrels fresques (i en alguns llocs la planta sencera) es consumeix en forma d'amanida, encara

que en algunes poblacions del nord del Canadà sembla que se la mengen un cop fermentada.

Quant als usos medicinals tradicionals, al llarg de mil·lennis, els habitants de les zones més dures i fredes del nord d'Europa l'han utilitzat per combatre els efectes físics i mentals del fred.

La primera referència escrita que coneixem va ser la registrada per Discòrides, que en va descriure les aplicacions medicinals. En el seu *De Matèria Medica* va anomenar-la *rodia riza*, l'any 77 AC. Linné li va canviar el nom a *Rhodiola rosea*, tot referint-se a la fragància similar a la d'una rosa de l'arrel acabada de tallar, i la va citar com a astringent i indicada per combatre, entre altres, l'hèrnia, el flux vaginal, la histèria i la cefalea.

Tradicionalment, a Sibèria, l'arrel seca es pren com a infusió o en forma de tintura (extreta amb alcohol), principalment com a tonificant, energètic i defatigant, per augmentar la resistència física, la longevitat, la resistència al mal d'alçada i a les infeccions. I encara avui en dia, les parelles de les zones rurals reben rodiola com a regal quan es casen per augmentar la fertilitat i assegurar el naixement de fills sans [imatge 3].

Imatge 1 Rodiola, planta - Autor: M J Alonso -
Visita a cultiu *Rhodiola rosea* a Taull Organics 2015.07.10



Imatge 2. Rodiola peu mascle. By Opiola Jerzy. Own work, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=899285>



Els emperadors xinesos van enviar expedicions a Sibèria per obtenir l'“arrel d'or” que usaven en les seves preparacions medicinals.

Durant segles, de manera tradicional s'ha utilitzat en els països escandinaus. Els vikings la feien servir per millorar la força física i la resistència i preparar-se per a les batalles. En el 1755, *R. rosea* va ser inclosa en la primera farmacopea sueca.

Des de temps immemorial, el poble Komi de les muntanyes Urals utilitza l'arrel per tractar el cansament, les malalties nervioses i com a tònic d'ús general en un ventall ampli de malalties. Durant la guerra freda del segle passat, els científics russos van fer molts estudis sobre rodiola i altres espècies vegetals reputades tradicionalment perquè milloraven la força física i la resistència per poder administrant-la a soldats, astronautes i atletes d'alta competició.

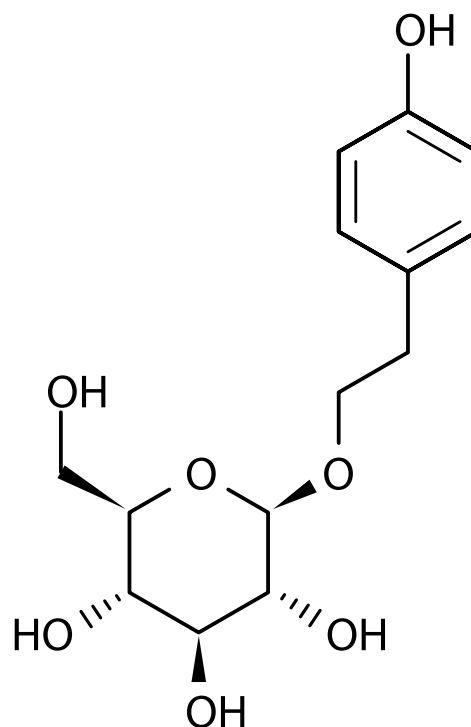
Des de llavors s'han fet nombroses investigacions que confirmen que aquesta planta que ve del fred, és capaç d'adaptar-se a les condicions més extremes i desenvolupar, entre els seus constituents, substàncies capaces d'ajudar els humans a adaptar-se a condicions extremes, a suportar l'estrès físic i mental i a enfortir les seves defenses.

Composició química^{2,3}

De les arrels i rizomes de *Rodiola* s'han aïllat aproximadament 140 compostos pertanyents a les següents famílies: alcohols monoterpènics i els seus glucòsids,

glucòsids cianogènics, glucòsids d'aril, feniletanoids (salidròsids o rodiolòsids i tirosol), fenilpropanoids (rosavina, rosina i rosarina, agrupats en la denominació comuna de rosarinas) i els glucòsids corresponents, flavonoides (rodionina, rodiosina, acetilrodalgina i tricina), flavonlignanos, proantocianidines i derivats d'àcid gàl·lic. La majoria dels extractes utilitzats en els estudis

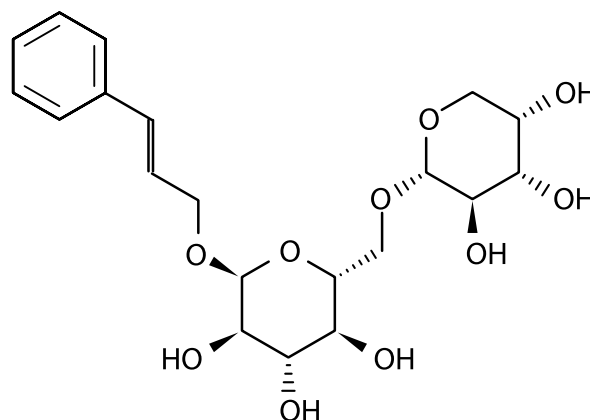
Figura 1 Salidrósido Wikipedia. Domini públic, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16468977>



Imatge 3. Arrel seca de *Rodiola*. Foto de Wikipedia. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rhodiolaroseadried.jpg#/media/File:Rhodiolaroseadried.jpg>



Figura 2 Rosavina. Wikipedia. Domini públic, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rosavin.png>



clínic estan estandarditzats en rosavinas i salidròsids [figures 1 i 2].

Activitat

Els estudis en òrgans, teixits, cèl·lules i enzims aïllats han revelat que les preparacions de rodiola tenen un efecte adaptògen².

Els adaptògens són modificadors de la resposta a l'estrès que augmenten la resistència no específica d'un organisme, reforcen la capacitat d'adaptació i la supervivència. Mitjançant diferents mecanismes fisiològics són capaços de normalitzar les funcions corporals i enfortir els sistemes compromesos per l'estrès. Tenen un efecte protector en la salut contra una àmplia varietat d'agressions ambientals i condicions emocionals^{4,5}.

En el cas de rodiola aquesta capacitat adaptògena inclou efectes neuroprotectors, cardioprotectors, antifatiga, antidepressius, ansiolítics i nootrópics, que augmenten el temps de vida i estimulen l'activitat del SNC².

Diversos assaigs clínics demostren que l'administració repetida d'extractes de *R. rosea* exerceix un efecte positiu contra l'estrès oxidatiu, un efecte anti-fatiga i protector contra l'estrès, que augmenta el rendiment mental (especialment la capacitat de concentrar-se, en subjectes sans) i redueix l'esgotament en pacients amb síndrome de fatiga^{3,6}. També hi ha evidències de millora en els símptomes de la depressió lleu a moderada segons les escales de Hamilton per a la

depressió i l'ansietat generalitzada (HAMD i HAMA)^{7,8 a}

S'han identificat diversos mecanismes d'acció que possiblement contribueixen a l'efecte clínic dels extractes de *Rhodiola* que inclouen interaccions amb l'eix hipotalàmic-hipofisari-adrenal (HPA) (reducció de cortisol), proteïnes quinases p-JNK, òxid nítric i proteïnes de mecanisme de defensa (per exemple, proteïnes de xoc tèrmic HSP 70 i FoxO / DAF-16)²

En el curs dels assaigs farmacològics i clínics realitzats no s'ha trobat interacció amb altres medicaments ni efectes adversos rellevants, tot i que per falta d'estudis específics no s'aconsella l'ús en embaràs i lactància sense supervisió mèdica.

La dosi per via oral recollida per la monografia de l'EMA⁹ per a un extracte sec (1,5-5: 1, etanol 67-70%), és de 144-400 mg al dia per a adults. La dosi utilitzada en estudis clínics per l'extracte sec SHR-5 (DER 2.5-5: 1, primer solvent d'extracció etanol 70%, segon solvent d'extracció aigua) és de 180 a 360 mg al dia.

Conclusió

Rhodiola rosea presenta una evidència tradicional i farmacològica d'ús sòlida per pal·liar els símptomes d'estrès i fatiga, i una evidència emergent que dona suport el seu ús per millorar la cognició i l'estat d'ànim.

La monografia de l'Agència Europea del Medicament (EMA)⁹ recull l'ús tradicional per alleujar símptomes d'astènia, com ara fatiga i debilitat.

a. Molts dels estudis publicats i recollits en l'Informe d'Avaluació de l'EMA, estan fets amb un extracte patentat de *Rhodiola rosea*. Es tracta d'un extracte sec (DER 2.5-5: 1, primer solvent d'extracció etanol 70%, segon solvent d'extracció aigua), nomenat en la literatura com SHR-5

BIBLIOGRAFIA

1. Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. *Rhodiola rosea*: A Phytomedicinal Overview. *HerbalGram*. 2002; 56:40-52 American Botanical Council.
2. Panossian A, Wikman G., Sarris J. *Rosenroot (Rhodiola rosea): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy*. *Phytomedicine* 17 (2010) 481–493
3. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/232100/2011. Adopted: 27-3-2012.
4. Panossian A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Aug;1401(1):49-64. doi: 10.1111/nyas.13399.
5. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Reflection paper on the adaptogenic concept. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/102655/2007. London: EMA. Adopted: 08/05/2008.
6. Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med* 2009; 75 (2): 105-12. doi: 10.1055/s-0028-1088346.
7. Ross SM. *Rhodiola rosea* (SHR-5), Part 2: A standardized extract of *Rhodiola rosea* is shown to be effective in the treatment of mild to moderate depression. *Holist Nurs Pract*. 2014; 28 (3): 217-21. doi: 10.1097/HNP.000000000000030.
8. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med* 2008; 14 (2): 175-80. doi: 10.1089/acm.2007.7117.
9. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/232091/2011. Adopted: 27-3-2012.

Publica el teu treball a

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi

NORMES DE PUBLICACIÓ

- El treball ha de ser inèdit. Només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment.
- Fer constar si ha estat exposat parcialment o totalment en un congrés, un simposi o una reunió científica. El consell de redacció decidirà la inserció o no. Cal que consti el nom i la data de celebració de l'acte.
- Després d'aparèixer l'article a la CF, l'autor no el pot publicar en altres circulars, revistes o obres de qualsevol tipus sense comptar amb l'autorització prèvia i per escrit del COFB.
- La propietat intel·lectual derivada del treball està subjecta al compliment de les disposicions legals vigents aplicables a la matèria.
- L'autor ha de garantir la veracitat de la informació proporcionada i que el treball no significa una vulneració del deure de confidencialitat ni de cap dret de tercers, especialment del dret de propietat industrial o intel·lectual, amb indemnitat total per al Col·legi.
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Via de presentació: correu electrònic a **circular@cofb.net**.
- El text ha de ser a doble espai, a una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra de mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer-hi constar les dades següents:

Pàgina primera

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cada un dels autors amb els crèdits acadèmics o professionals que vulguin que apareguin.
- Dades de contacte com telèfon, e-mail, amb el nom i localització de l'autor a qui passar les galeres per revisar.

Pàgines de text

- Numerades correlativament
- Taules, figures, imatges i fotografies. Les taules i les figures han d'anar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme.
- Per a una millor comprensió de l'article, la revista accepta imatges i fotografies.
- En cas d'utilització de taules, figures, imatges o fotografies alienes, l'autor ha de respectar els drets de propietat intel·lectual dels autors corresponents i exonerar de forma expressa el Col·legi de Farmacèutics de la

Província de Barcelona de qualsevol reclamació o responsabilitat que pugui derivar-se'n.

Bibliografia

- La bibliografia ha d'anar al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre de cita del treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), és a dir:
 - **Article estàndard.** Autor o autors. Títol de l'article. Nom de la revista abreujat. Any. Volum (número): pàgina inicial/ pàgina final, exemple: Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16): 606-12.
 - **Capítol de llibre.** Autor o autors: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final. Exemple: Mehta SJ. Dolor abdominal. A Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
 - **Article d'Internet.** Autor o autors. Títol de l'article. Nom de la revista [revista a Internet] any [data de consulta]; volum (número): [extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [consultable a Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible a: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/tex-tos/vol26/n3/revi2a.html>
 - **Part d'una pàgina o web.** Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

El termini de presentació acaba l'últim dia del primer mes de cada quadrimestre

- Els treballs tramesos als autors per revisar les galeres han de ser retornats en el termini d'una setmana.
- El consell de redacció es reserva el dret de no acceptar els treballs que no consideri adequats o de proposar modificacions quan ho consideri oportú.

Títol de l'article _____

Nom i cognoms _____

Data _____

Signatura de l'autor de la publicació

en senyal de conformitat amb aquestes normes

SALUT PÚBLICA

La grip espanyola a Catalunya, un punt d'inflexió en la professió farmacèutica

F. Parrilla, farmacèutic, doctor en Salut Pública, Departament de Salut

En memòria del meu pare, mort de grip A, el 24 de febrer del 2019, a l'edat de 79 anys.

Descripció del virus i de la malaltia

La grip o *influenza* és una malaltia vírica que provoca el virus de la grip, virus descobert el 1933 després de la pandèmia de grip espanyola de 1918-1920, coneguda com a grip A. El 1940 es va trobar el virus B i el 1947 el C. Tots pertanyen a la família *Orthomyxoviridae* i es classifiquen en el gènere A, B i C d'acord amb les característiques antigèniques de la nucleoproteïna i dels antígens proteics de la matriu. Els virus que causen malaltia en humans són els de la grip A i B¹.

La paraula "grip", del francès *grippe* vol dir "arpó" o "ganxo" perquè la malaltia "t'enganxa" de forma sobtada i provoca mal de cap, febre, miàlgies o malestar general, i problemes respiratoris. La paraula "*influenza*" és un mot italià traduïble per *influença* perquè la malaltia s'atribuïa a factors externs com l'aire, la temperatura, els astres o les miasmes i la van adoptar l'anglès i altres llengües¹.

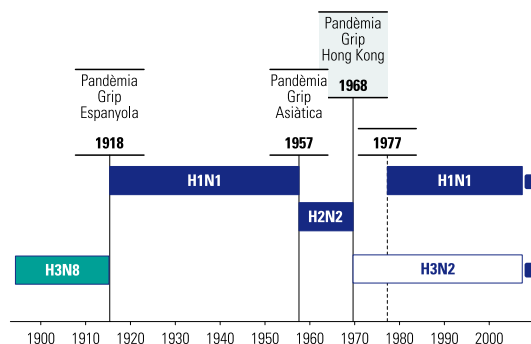
Els virus de la grip A i B es caracteritzen perquè són de simetria helicoidal amb embolcall i tenen una cadena d'ARN segmentada en vuit fragments. A la membrana hi trobem dos glicoproteïnes, l'hemaglutinina (H) i la neuraminidasa (N), que participen en el desenvolupament de la immunitat protectora contra la grip i en determinen la classificació. L'hemaglutinina ajuda a la penetració vírica a l'interior cel·lular i la neuraminidasa participa en l'alliberament de les noves partícules víriques en la cèl·lula diana. Fins al moment s'han descrit 16H i 9N subtipus del virus de la grip A en el reservori natural aviar, només tres H dels quals (H1, H2 i H3) i dues N (N1 i N2) s'han associat majoritàriament a infeccions en éssers humans, causades habitualment per quatre subtipus de virus de la grip A: H1N1, H2N2, H3N2 i H1N2. Els virus de la grip A i B són antigènicaament diferents i no presenten immunitat encreuada².

El reservori viral de la grip B és exclusivament humà i el natural de la A són les aus aquàtiques (en particular,

els ànecs), entre les quals ha aconseguit un nivell òptim d'adaptació. La majoria d'aus aquàtiques migratòries estudiades s'infecten de forma asimptomàtica pel virus A, que es multiplica en les cèl·lules de l'epiteli intestinal i s'elimina en grans quantitats per les deposicions (transmissió fecal-oral). A partir del reservori aviar, de vegades els virus de la grip A es transmeten a altres animals incloent-hi aus de corral i també mamífers (principalment porcs i cavalls) i són causa d'infeccions transitòries i brots epidèmics².

Els brots epidèmics anuals els produeixen virus del mateix subtipus que presenten variacions antigèniques menors, bàsicament en la H, que dificulten la unió als anticossos i redueixen la immunitat a la infecció per les noves variants antigèniques, fet que provoca les modificacions anuals de la vacuna. En canvi, els brots pandèmics són conseqüència de variacions majors o substitucions antigèniques, que produeixen el reagrupament genètic entre les soques humanes i animals impliquen l'aparició d'un nou subtipus de virus de la grip A, amb una H (a vegades, una N) diferent al virus difós fins aleshores entre la població, davant del qual no hi ha cap tipus d'experiència immunològica. El porc pot tenir un paper rellevant en l'aparició dels brots pandèmics atès que és susceptible tant a la infecció

Figura 1. Pandèmies de grip del segle XX i els tipus virals circulants²



per soques aviàries com a soques humanes i pot produir el reagrupament genètic que permet travessar la barrera de les espècies fins a l'home².

El virus de la grip es transmet de forma relativament fàcil de persona a persona: quan un individu infectat parla, estossega o esternuda, expulsa el virus en l'aire, i també en tocar superfícies contaminades amb virus i passar després les mans sense rentar per la cara (ulls o nas). Habitualment, el període d'incubació és d'1 a 3 dies i el període de transmissió entre les 24 a les 48 hores prèvies i de 4 a 5 dies posteriors al desenvolupament dels símptomes, en persones adultes, i més llarg en infants i els pacients immunodeprimits. El nombre reproductor bàsic (R0), xifra que indica la quantitat de persones sanes que s'infectaran de mitjana (en el supòsit que no hi hagi immunitat prèvia en la població) en entrar en contacte amb una persona malalta de grip, se situa habitualment entre 1,8 i 2².

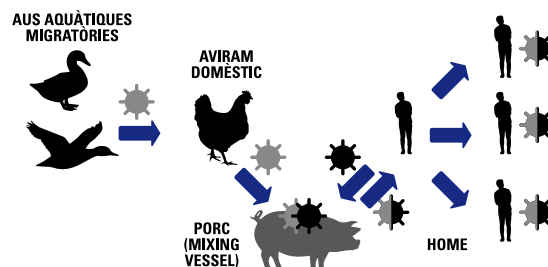
D'entrada, la grip humana va acompanyada d'un quadre clínic brusc: febre elevada (amb esgarifances o sense), cefalea, miàlgies intenses (especialment localitzades en les extremitats i en la musculatura dorsal i lumbar), anorèxia i miàlgies en la musculatura ocular, i amb menys intensitat, símptomes respiratoris com tos seca, odinofàgia i sensació d'obstrucció nasal amb rinorrea. En alguns brots epidèmics, la clínica de la grip és concomitant a una simptomatologia intestinal molt cridanera, en forma de nàusees, dolor abdominal i diarrees. En nens i adolescents, en el quadre clínic és dominant la febre elevada mentre que en les persones d'edat avançada apareixen alteracions respiratòries i de consciència. La durada del quadre clínic més florit és de 3/4 dies encara que poden persistir símptomes sistèmics o respiratoris residuals fins a vuit dies des del principi. No és inusual trobar astènia, de grau més o menys elevat, persistent unes quantes setmanes en les persones convalscent².

La grip pot produir complicacions de tipus respiratori i no respiratori. Les segones són excepcionals i les respiratòries (que en una epidèmia poden afectar fins a un 10% de pacients) són la pneumònia primària causada pel virus gripal, la pneumònia bacteriana secundària o una exacerbació d'una malaltia pulmonar crònica. El diagnòstic virològic de la grip es fa amb mostres respiratòries (frotis nasal i fa-

ringi o aspirat nasofaringi) els quatre primers dies, període en què hi ha la màxima concentració vírica. Els principals mètodes de diagnòstic són per aïllament en cultiu cel·lular, detecció de proteïnes específiques per immunofluorescència o detecció d'àcids nucleics per amplificació genètica².

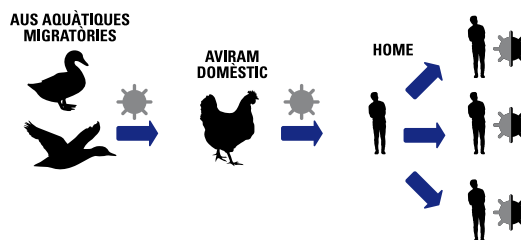
El tractament és de tipus simptomàtic amb analgèsics i antipirètics (paracetamol o ibuprofèn). Alguna vegada pot ser necessari administrar antitussígens, antihistamínics o fluidificants mucosos. El repòs es considera fonamental ja que ajuda a accelerar la remissió i prevé les recaigudes. El tractament específic de la grip amb antivírics s'ha de limitar en les poblacions de risc alt, quan hi ha una sospita clínica d'infecció per virus elevada (per exemple, en una situació d'epidèmia) i sempre a les primeres 48 hores de començar. La mesura preventiva més eficaç és la vacuna que acostumen a posar-se anualment entre l'1 d'octubre i el 30 de novembre, les persones més vulnerables (més grans de 60 anys, amb malalties pulmonars o cardiovasculars cròniques, dones embarassades, persones internades i per-

Figura 2. Brots pandèmics de grip amb recombinació²



Variacions antigèniques majors (antigenic shift) per a intercanvi de material genètic entre un virus aviar i un virus humà. El porc actuarà com a tub d'assaig o vas de mescles, perquè es pot infectar per ambdós tipus de virus. Aquest mecanisme probablement va ser el responsable de les pandèmies de 1957-1958 i de 1968-1969.

Figura 3. Brots pandèmics de grip sense recombinació²



Variacions antigèniques majors (antigenic shift) per pas directe del virus gripal de les aus a l'home. Aquest mecanisme probablement va ser el responsable de la pandèmia de 1918-1919.

sones que fan activitats comunitàries essencials [personal sanitari, personal d'ordre públic] etc.).

Les successives epidèmies i pandèmies gripals

Al llarg de la història, la grip ha provocat una gran quantitat de morts. Des de l'Edat Mitjana (finals del segle XIV) aquestes epidèmies es coneixen per la simptomatologia. A l'edat moderna, la primera epidèmia es la del 1550 que va provocar la mort del 5% de la població d'Anglaterra (taula 1)^{1,3}

A la península ibèrica, l'epidèmia del 1580 va tenir una gran incidència (20.000 persones infectades a Barcelona ciutat) i una gran mortalitat a municipis com Madrid i Barcelona que va provocar la mort de persones il·lustres com la reina Anna d'Àustria, esposa del rei Felip II. Al segle XVII la incidència de la grip va ser menor però al segle XVIII van aparèixer tres pandèmies: 1729-1730, 1732-1733 i 1781-1782. Al segle XIX, la grip va reaparèixer el 1847 i el 1889. La pandèmia de 1889 va penetrar per Barcelona i per Màlaga i va provocar 12.000 morts a Madrid⁴.

Pel que fa a les pandèmies del segle XX, sabem quins han estat els virus circulants (figura 1). És sabut que els subtipus causants de les pandèmies de grip asiàtica (1957) i grip de Hong-Kong (1968) van ser el resultat de reagrupacions genètiques entre el genoma de virus humans prèviament circulants i virus aviaris (figura 2) i se sospita que el subtipus causant de la pandèmia de 1918 va ser conseqüència de canvis majors sense recombinació (figura 3)².

La grip espanyola al món

El 1918 els científics ignoraven quin era l'agent causal de la grip. El 1892, el microbiòleg alemany F. J. Pfeiffer ha-

via descobert a la gola d'alguns malalts de grip el bacil de Pfeiffer o *Haemophilus influenzae* i des d'aquell moment, aquest bacteri va ser considerat l'agent causal de la malaltia. Per això, durant la pandèmia, alguns investigadors van intentar aïllar aquest microorganisme en els malalts de grip, sense obtenir cap resultat, motiu pel qual es van començar a qüestionar els axiomes establerts fins a aquell moment⁶.

L'origen de la pandèmia de grip de 1918 encara és desconegut si bé s'han apuntat diverses hipòtesis: 1) la van originar els 200.000 immigrants xinesos que a principis de 1918 treballaven a França, a la rereguarda, 2) va sorgir d'una nova grip porcina detectada a principi de 1918 al mitjà oest dels EUA, 3) va tenir origen en una grip aviària procedent del continent asiàtic. Sigui com sigui, el primer cas registrat correspon al 4 de març de 1918, al campament de l'exèrcit americà a Funston (Kansas) que amb el moviment continu

Figura 5. Distribució de la pandèmia de grip de 1918-1919 a Espanya, per províncies¹



Primera onada epidèmica a Espanya (Echeverri 1993, 88)



Segona onada epidèmica a Espanya (Echeverri 1993, 93)



Tercera onada epidèmica a Espanya (Echeverri 1993, 94)

Figura 4. Distribució de la pandèmia de grip de 1918-1920³



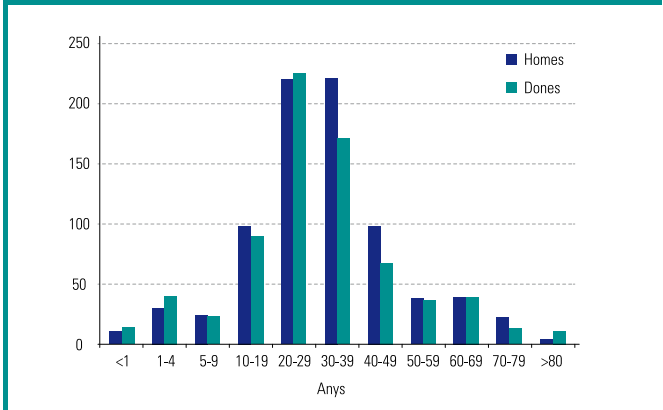
Pandèmia de grip 1918-1920. Primers brots (quadres grocs) març 1918; expansió de la primera onada (fletxes discontinues) i de la segona onada (fletxes continues); nombre de mesos a partir de març de 1918 (0) quan l'epidèmia va ser detectada (el número acompanya la fletxa); punts de partida de la segona onada (cercles magents)

i intens de tropes provocats per la I Guerra Mundial es va estendre primer pels campaments militar americans (el 28 de març de 1918 es declara un brot de 1.468 soldats infectats als campaments Oglethorpe (Georgia) i, a partir de l'1 d'abril de 1918 apareixen els primers casos a França, a les casernes de l'exèrcit americà a Bordeus i Brest, dos dels principals ports de desembarcament de tropes (entre març i setembre de 1918 havien arribat a Europa més d'1 milió de soldats nord-americans) i va potenciar la primera onada de la pandèmia⁷.

L'expansió de la grip arreu del món es va produir en tres onades. La primera que es va estendre pels EUA, Europa, el Carib, Bombai, Pèrsia i Filipines entre la primavera i l'estiu de 1918, i amb un cert retard (setembre de 1918) per Corea, Sidney (Austràlia), Durban (Sudàfrica), Argentina i Brasil. La segona va ser la més greu i perniciosa (explosió epidèmica), va començar l'agost del 1918 i a la tardor es va estendre per tot el planeta (excepte Austràlia i les illes del voltant que van aplicar amb èxit el cordó sanitari) a partir de tres punts diferents que corresponien a tres dels ports més importants en la mobilització de tropes (Brest a França, Freetown a Sierra Lleona i Boston als EUA. La tercera onada, d'intensitat menor, es va estendre principalment pels EUA i Europa la primavera de 1919⁷ (figura 4). L'hivern de 1920 es va detectar un brot epidèmic de grip, d'una intensitat menor que afectava els grups de risc habituals (nens menors d'un any i persones grans)⁷.

La característica principal era que afectava adults joves, entre 20 i 40 anys a conseqüència de la manca d'immunitat davant del nou subtipus viral circulant (H1N1) que provocava una resposta intensa i inadequada del sistema immunitari i feia empitjorar el pronòstic. La majoria dels infectats presentaven els símptomes habituals i es recuperaven al cap d'uns dies de repòs al llit, però d'altres contreien una infecció secundària, generalment pneumònia, i morien en 24 hores. També hi havia individus que literalment queien morts o que morien en dos o tres dies, especialment per embassament dels pulmons amb sang provocada per hemorràgies. Moltes de les persones que van morir presentaven cianosi (coloració blava) en llavis, orelles, cara i dits de les mans i dels peus, amb danys principalment als pulmons i el cor, però també en d'altres òrgans com el fetge, els

Figura 6. Distribució del casos de grip, per grups d'edat i sexe, a la ciutat de Barcelona, el 1918 (elaboració pròpia)¹²



Taula 1. Pandèmies i epidèmies de grip (elaboració pròpia) ^{1-3,5}					
Any	Nom	Subtipus	Estació de detecció	Origen	Observacions
1580			Estiu	Àsia	Pandèmia
1729-33			Primavera	Rússia	Dues onades o dues epidèmies diferents la 2a més greu
1761-62					
1781-82			Tardor	Rússia/Xina	Pandèmia. Dues onades; la 2a més greu. Va afectar sobretot adults joves
1788-89					
1830-33			Hivern	Xina	Dues onades; la 2a més greu
1889-91		H3N8	Primavera	Rússia	Pandèmia intensa amb un rebrot al 1892
1900-03		H3N8	Desconeguda	Desconeguda	Epidèmia. Baixa incidència clínica
1918-20	Grip espanyola	H1N1	Primavera	EUA/Xina	Pandèmia. Tres onades, la 2a més intensa. 50 milions de morts.
1933-35		H1N1			Epidèmia
1946-47	Grip italiana	H1N1			Epidèmia
1957-58	Grip asiàtica	H2N2	Hivern - Primavera	Xina	Pandèmia. Dues onades. Entre 4-5 milions.
1968-69	Grip de Hong Kong	H3N2	Estiu	Xina	Pandèmia. Dues onades. 1 milió de morts
1977-78	Grip russa	H1N1	Estiu	Xina/Rússia	Pandèmia
2009		H1N1	Primavera	Mèxic	Pandèmia. Dues onades

ronyons o la vesícula³.

La grip espanyola (1918-1920) va ser el més gran desastre sanitari del segle XX i el fet històric que va provocar un impacte més fort en la població mundial. Es calcula que va afectar el 50-55% de la població mundial (entre 800 a 1.000 milions de persones) i va provocar la mort de 50 milions d'individus² (taula 2). Cal recordar que la primera guerra mundial (1914-1918) va provocar vuit milions de morts, en quatre anys; la Segona Guerra Mundial (1939-1945) va provocar 50 milions de morts, en sis anys⁷; i la sida (1981-2017), fins al moment, ha provocat 77,3 milions d'infectats i 35,4 milions de morts, en 36 anys⁸.

La grip espanyola a Catalunya

Taula 2. Mortalitat per grip espanyola al món (elaboració pròpia)¹

Continent	Població	Proporció de població	Taxa de mortalitat per grip	Nombre de morts
Europa	450.000.000	24,7%	1%	4.500.000
Amèrica	184.000.000	10,1%	1%	1.840.000
Àfrica	128.000.000	7,0%	3%	3.840.000
Oceania	8.000.000	0,4%	1%	80.000
Àsia	1.054.000.000 ¹	57,8%	?	38.800.000 ²
TOTAL	1.825.000.000	100%		49.060.000

¹Índia: 320.000.000, Xina: 400.000.000, Pèrsia, Rússia i Imperi Otomà: 300.000.000

²Índia: 13.800.000, Xina: 15.000.000, Pèrsia, Rússia i Imperi Otomà: 10.000.000

Segons les dades oficials, a Espanya hi va haver 185.685 morts per grip (147.060, el 1918, 21.094, el 1919 i 17.841, els 1920) 11.685 dels quals, a Catalunya (8.655, el 1918, 1.466, el 1919 i 1.564 el 1920)⁹. No obstant, però, la mortalitat va ser molt superior, principalment per les complicacions respiratòries que es varen produir (pneumònia, bronquitis crònica, tuberculosi pulmonars, etc.) i d'altres complicacions com malalties orgàniques del cor i les nefritis⁹. Segons un estudi del 2014, l'excés de risc de mortalitat per malalties respiratòries (RMR) i de mortalitat pel total de causes (RTC), el període maig de 1918 — abril de 1919, va ser del 95,1 i del 115,9 per 10.000 habitants en el conjunt d'Espanya respectivament, amb riscos inferiors en les quatre províncies catalanes¹⁰ (taula 3). Segons aquest estudi temporal espacial, la distribució de l'excés de mortalitat per grip a les províncies espanyoles va ser conseqüència de diferències en diversos factors locals: nivell de taxes de mortalitat, densitat de població, urbanització, taxes de mortalitat infantil, estructura de la població per edat i condicions climàtiques¹⁰.

Segons els darrers càlculs, la grip espanyola (1918-

Taula 3. Taxes de mortalitat per grip i malalties respiratòries en un any pre-pandèmic (1916) i durant la pandèmia de grip (1918-1920) a Catalunya (elaboració pròpia)⁹

1916	Morts per grip	Mortalitat per grip (‰)	Morts per m. respiratòries ¹	Mortalitat per m. resp. (‰)	Risc atribuïble poblacional
Barcelona	275	0,23	6.610	5,54	0
Girona	117	0,35	1.541	4,67	0
Lleida	36	0,12	1.273	4,36	0
Tarragona	65	0,19	1.257	3,75	0
Catalunya	493	0,23	10.681	4,97	0
1918	Morts per grip	Mortalitat per grip (‰)	Morts per m. respiratòries ¹	Mortalitat per m. resp. (‰)	Risc poblacional atribuïble
Barcelona	4.319	3,63	17.675	14,84	9,30
Girona	1.357	4,11	4.066	12,32	7,65
Lleida	1.354	4,64	3.302	11,32	6,96
Tarragona	1.625	4,92	2.772	8,40	4,65
Catalunya	8.655	4,04	27.815	12,98	8,01
1919	Morts per grip	Mortalitat per grip (‰)	Morts per m. respiratòries ¹	Mortalitat per m. resp. (‰)	Risc poblacional atribuïble
Barcelona	742	0,64	8.930	7,72	2,18
Girona	319	0,96	1.896	5,71	1,04
Lleida	193	0,65	1.425	4,78	0,42
Tarragona	212	0,61	1.363	3,92	0,17
Catalunya	1.466	0,69	13.614	6,38	1,41
1920	Morts per grip	Mortalitat per grip (‰)	Morts per m. respiratòries ¹	Mortalitat per m. resp. (‰)	Risc poblacional atribuïble
Barcelona	639	0,48	3.348	6,65	1,11
Girona	377	1,14	701	6,54	1,87
Lleida	257	0,79	490	4,95	0,59
Tarragona	291	0,81	566	4,72	0,97
Catalunya	1.564	0,66	5.105	6,10	1,13

¹Grip, tuberculosi pulmonar, bronquitis aguda, bronquitis crònica, pneumònia i altres malalties respiratòries.

1920) va provocar més de 8.000.000 d'infectats i més de 260.000 defuncions a Espanya, el 75% de les quals en la segona onada, i més concretament el 45% de les morts l'octubre de 1918¹¹. Així, doncs, la mortalitat total causada per la grip espanyola a l'Estat se situa al voltant del 12 per mil, encara que la distribució va ser desigual en funció de l'onada epidèmica i del territori afectat. Igual que a Galícia, les illes Balears i les illes Canàries, a Catalunya la mortalitat per grip va ser inferior que a la resta de l'Estat i la primera onada va passar desapercebuda (figura 5).

A partir de les dades extreïtes dels anuaris estadístics d'Espanya⁹, presentem un càlcul de la mortalitat provocada per la grip espanyola a Catalunya. La metodologia ha estat comparar l'excés de mortalitat per malalties respiratòries (excepte la tuberculosi de les meninges i altres tuberculosi no pulmonars) en el període de pandèmia gripal (1918-1920) amb relació a l'any pre-pandèmic de 1916 (taula 3). Els resultats obtinguts han estat els següents: 1) la grip espanyola va provocar la mort de 23.000 individus a Catalunya (taula 4), 2) la mortalitat va afectar menys les capitals de província (zona urbana) que no a la resta (zona rural), probablement a conseqüència del fet que la població rural va tenir menys possibilitats de rebre atenció sanitària i en molts casos, les zones rurals van quedar en una situació precària o de total desemparament, especialment a finals de 1918, quan la pandèmia va ser més intensa⁷ (taula 5).

La pandèmia de grip va entrar a Es-

Figura 7. Cartell sanitari de mesures de prevenció de la grip del Servei d'Estudis Sanitaris de la Mancomunitat de Catalunya



panya tant des de l'exterior, mitjançant el ferrocarril, en direcció nord-sud per les línies Portbou-Barcelona-Almeria i Irún-Medina del Campo-resta de la península) a conseqüència del retorn massiu dels emigrants espanyols que treballaven a França (a principis de setembre de 1918 en va tornar prop de mig milió) i dels soldats portuguesos que tornaven a casa, com des de

l'interior del país, per l'aparició dels primers brots a les casernes militars i per les mobilitzacions que va portar la incorporació a files dels nous reclutes i els excedents de quota⁷¹². El sistema sanitari, per si ja precari, es va veure tan col·lapsat que fins i tot l'inspector general de sanitat va reconèixer que totes les mesures sanitàries eren poc eficaces pel fet que hi havia un gran

Figura 8. Casos de grip entre els membres cossos de seguretat de Barcelona al 1918¹⁶

nombre de persones malaltes deambulant que disseminaven la malaltia ja que tampoc tenien cap tipus de coneixement sanitari sobre la seva transmissió⁷.

Les mesures preventives de la pandèmia van consistir bàsicament en: 1) per la declaració obligatòria dels malalts, solució que es va aplicar molt excepcionalment, 2) per l'aïllament dels malalts ja fos a casa o en hospitals i pavellons d'infectiosos, solució poc eficaç ja que la grip podia passar inadvertida en molts infectats i també perquè, sense saber-ho, els malalts la transmetien abans de notar els símptomes, 3) Per la prohibició d'aglomeracions públiques, mesura no respectada, ja que les escoles i les universitats tancaven però no els teatres, els cinemes o les esglésies i també es donava la paradoxa de convocar actes públics

Taula 4. Càlcul del nombre de morts per grip espanyola (1918-1920) a Catalunya (elaboració pròpia)⁹

1918-1920	Morts per grip	Morts per m. respiratòries ¹	Morts per la pandèmia de grip
Barcelona	5.700	31.720	15.091
Girona	2.053	6.756	3.489
Lleida	1.804	5.131	2.346
Tarragona	2.128	4.413	1.943
Catalunya	11.685	48.021	22.840

¹Excepte tuberculosi de les meninges i altres tuberculosi no pulmonars.

Taula 5. Taxes de mortalitat per grip espanyola (1918-1920), cada 1000 habitants, a les capitals de província catalanes i a la resta de la província (elaboració pròpia)⁹

Taxa mortalitat per grip (‰)	1918		1919		1920	
	Capital	Província	Capital	Província	Capital	Província
Barcelona	2,52	3,63	0,58	0,64	0,35	0,48
Girona	3,96	4,11	1,14	0,96	1,36	1,14
Lleida	2,05	4,64	1,71	0,65	0,39	0,79
Tarragona	3,51	4,92	1,34	0,61	0,43	0,86
Catalunya	2,57	3,63	0,66	0,64	0,37	0,48

(funcions teatrals, mítings sanitaris o cultes religiosos, entre altres), amb l'objectiu de combatre la pandèmia, 4) Per fer controls sanitaris de frontera (en la de França hi havia dues estacions sanitàries de primera classe, Irún i Portbou, i nou estacions sanitàries de segona classe a Behovia (Gipúscoa), la Jonquera i Puigcerdà (Girona), Bossost, Les i la Seu d'Urgell (Lleida), Canfranc i Sallent—Osca—Dancharines, Vera i Valcarlos (Navarra) i controls sanitaris d'accés a la ciutat (les estacions de ferrocarril i els ports), mesures que se seguien de forma poc estricta o bé es posaven en funcionament quan la malaltia ja estava entre la població, i per tant deixaven de ser eficaces, 5) Per la desinfecció que no tenien cap efecte sobre el virus de la grip, 6) Per l'utilització de sèrum diftèric que no tenia cap efecte sobre la grip però sí sobre l'economia dels malalts modestos que no el podien pagar i sobre els infants malalts de diftèria que no rebien el sèrum que necessitaven i 7) Per l'ús de vacunes pneumocòcciques i mixtes de diversos patògens que si bé van ser eficaces per evitar les complicacions respiratòries de la grip, van tenir un ús molt limitat^{7,13-16}.

La manca d'un tractament específic d'una malaltia de la qual ni tant sols se sabia quin era l'agent causal, deixava les autoritats sanitàries sense capacitat d'actuació més enllà de prescriure substàncies pal·liatives com antipirètics, sudorífers, tònicos, purgants i aquells tractaments que milloressin l'estat de salut general del pacient, com, per exemple, banys, dieta sana, repòs o fer llit i fins i tot sagnies. En resposta al ministre de governació, la Real Acadèmia de Medicina, proposava l'ús de medicaments com sals de quinina, opi i derivats, iode i iodurs, digital i derivats, acetat i carbonat amònics, antipirina, aspirina, piramidon, esparteïna, cafeïna, estriquina i les sals derivades corresponents, adrenalina, colesterina, benzoat sòdic, càmfora, salicilat sòdic, novocaïna¹⁴.

La preocupació per la situació sanitària del país era de

tal magnitud que el govern de la Mancomunitat de Catalunya, per mitjà del Servei d'Estudis Sanitaris, en data 11 d'octubre de 1918, va posar en circulació un cartell sanitari, a distribuir a tots els municipis del territori, referit a les mesures preventives per evitar la difusió i la gravetat de la pandèmia de grip^{12,16} (figura 7).

La gestió de la pandèmia de grip a la ciutat de Barcelona

A Barcelona, la primera onada va passar completament desapercebuda i la segona va començar el setembre de 1918 i va acabar el novembre de 1918, amb una virulència especial l'octubre de 1918 en què a la ciutat van morir un total de 6.209 persones (gairebé cinc vegades més que el mes anterior), 1.175 de les quals per grip i gairebé 4.300 per malalties respiratòries (taula 6). La distribució dels casos per edat es va concentrar en els adults joves, d'entre 20 i 39 anys, i la distribució per sexe no va oferir diferències significatives¹⁷ (taula 7 i figura 6).

A Barcelona ciutat, la segona onada oficialment va passar entre el 21 de setembre i el 12 de novembre¹⁶ i tenim una sèrie ben definida pel que fa als cossos de seguretat (figura 8). Igual que en molts altres indrets, les mesures preventives van fracassar per un cúmul de factors entre els quals cal destacar els següents.

1. Negar l'epidèmia

El 17 de setembre de 1918, el governador civil declarava que els efectes de l'epidèmia (arribada a la península el 14 de setembre) no es notaven a la província i descartava prendre mesures específiques. No obstant això, el dia 19 de setembre publicava una circular sobre la prevenció de la grip (només recomanava evitar l'aglomeració de persones en llocs tancats) i el dia 20 convocà la junta provincial de sanitat¹⁶, que reuní l'endemà i decidí decretar la desinfecció de teatres, cinemes, tramvies, vehicles i oficines públiques, però cap tancament¹². No obstant això, el governador tenia informació de l'epidèmia i va qualificar de "no gens exagerada" la xifra de 25 persones infectades, registrades a la ciutat, el 25 de setembre¹⁶.

El dia 1 d'octubre, el governador civil afirmà que els casos de grip eren molt aïllats i el subsecretari de Governació demanava els periodistes que evitessin tota campanya alarmista, perquè l'epidèmia minvava¹². El dia 4 d'octubre,

la reunió entre l'alcalde i el governador finalitzava amb una declaració d'aquest últim que deia que "havia disminuït molt la invasió de grip a la ciutat" mentre els diaris del dia 3 d'octubre parlaven de 10.000 infectats¹⁶.

No obstant això, a pesar de no existir oficialment cap epidèmia, l'ajuntament de Barcelona, a partir del 21 de setembre, va començar a emetre certificats sanitaris als viatgers estrangers. Aquests certificats amagaven la realitat ja que partien de la base que la situació sanitària oficial de la ciutat de Barcelona era normal entre el 21 de setembre i el 8 d'octubre, i intermèdia entre el 9 d'octubre i el 12 de novembre¹⁶.

2. Retardar la declaració

L'Ajuntament de Barcelona no va començar a actuar fins al dia 1 d'octubre, data en què l'ajuntament acabava les vacances d'estiu¹². Aquella mateixa tarda, un acord entre el governador, l'alcalde i el cap d'higiene pública van decretar la desinfecció escrupolosa de les sales d'espectacles, l'ordre de declarar qualsevol malaltia infecciosa, l'ingrés al llit del parc (hospital d'infecciosos) de tots els viatgers malalts que arribessin per ferrocarril, i prevenir les aglomeracions amb la indicació de comunicar la mesura al bisbe¹⁶. El dia 3 d'octubre, l'ajuntament va aprovar un crèdit per habilitar l'hospital d'infecciosos, que s'instal·là al local del parc destinat a Museu Zootècnic i el dia 4 d'octubre, un punt sanitari va ser instal·lat a l'estació de França^{15,16}.

El governador civil no va fer cap declaració oficial de l'epidèmia ja que a començaments d'octubre els grans magatzems de Barcelona (el Siglo, el Barato, Ca'n Damians) feien rebaixes, els teatres i els cinemes estaven plens cada dia i la sarsuela "La canción del Olvido" era tot un èxit¹². Per part de l'Ajuntament de Barcelona, no va ser fins al 9 d'octubre, en vista de la gravetat de la situació, que no va publicar la primera nota d'avís a la població¹⁶, i entre les disposicions aprovades hi ha l'acceptació d'un pressupost extraordinari de més de 60.000 pessetes i l'augment del sou del cos de metges en 300 pessetes¹⁵.

3. Decisions desafortunades

En un primer moment, les normes de profilaxi oficial es van limitar a una recomanació del governador civil a prendre, alguns dies, petites dosis de quinina, recomanació incomprensible si tenim en compte que aleshores ja se sabia

que la quinina i la resta d'antipalúdics que s'havien utilitzat per a gairebé tot, no tenien cap efectivitat contra la grip¹².

El dia 7 d'octubre, l'alcalde de Barcelona va publicar un ban que ordenava el següent: I) Cegar tots els pous de les finques barcelonines en un termini de 15 dies, II) Treure de patis i terrats, les gallines i els coloms que hi haguessin, III) Que els tramvies transitessin amb les finestres obertes IV) Prohibir el negoci de roba de segona mà i la importació de draps i de roba vella¹².

El dia 9 d'octubre, el desconcert era total. L'alcalde de Barcelona ordenava que la recollida de deixalles es fes més sovint, que els carrers es netegessin amb aigua a dojo i es prohibís el trànsit de cabres passades les deu. La junta municipal de sanitat dóna instruccions a la població perquè apliqui més neteja individual i tregui els mobles vells de les habitacions. El governador civil només recomanava l'aïllament dels malalts sense més recomanació. L'inspector provincial de sanitat continuava dient que la grip tendia a disminuir, tot i que aquell dia la ciutat havia assolit el pic màxim de mortalitat de 900 difunts¹².

4. Col·lapse de la ciutat

El dia 11 d'octubre, la universitat va tancar portes i el dia 15 ho feien les escoles de primària. A partir del dia 16 es van suspendre multitud d'activitats ciutadanes (balls, espectacles, reunions i mítings polítics, visites a cementiris, visites a hospitals, etc.) i els serveis públics com el tramvia o correus van funcionar amb moltes mancances^{12,16}. A finals d'octubre, la situació va començar a remetre i de mica en mica va tornar la normalitat. L'11 de novembre es reobrien la universitat, l'Escola Industrial, la Biblioteca de Catalunya i els centres municipals i el dia 12 les autoritats municipals declaraven eradicada l'epidèmia. Segons l'inspector provincial de sanitat, a la ciutat de Barcelona la infecció de grip havia afectat 150.000 persones, l'octubre i 20.000 persones, el novembre de 1918¹².

Pel que fa als serveis sanitaris, també es van col·lapsar. El 9 d'octubre es varen suspendre totes les llicències i s'ordenà la presència als llocs de treball de tota la plantilla mèdica municipal, es van reincorporar 20 metges supernumeraris i es va reforçar els serveis sanitaris de l'estació de França, que, a partir del 13 d'octubre, passà de dos a cinc facultatius¹⁶. També es van prendre, entre altres, les mesu-

res higièniques i sanitàries següents: adquirir quatre grans aparells de desinfecció nous, instal·lar dos pavellons portàtils, un dotat d'estufes i material de desinfecció, instal·lar safareigs públics al barri de Can Tunis, repartir 4.000 vals per valor d'un litre de lleixiu diari a famílies pobres¹⁷. La precària situació sanitària va fer que molts dels estudiants de l'últim curs de medicina s'hi incorporessin com a metges¹².

Un conflicte rellevant va tenir lloc amb l'empresa concessionària de pompes fúnebres a la qual se l'amenaçà de rescindir el contracte perquè el 20 d'octubre hi havia 2.000 cadàvers pendents d'enterrament ja que l'empresa no havia pres cap mesura davant de l'increment d'enterraments (no havia fabricat més taüts ni havia mobilitzat més vehicles de difunts). La situació es va normalitzar quan l'alcalde va imposar-li una multa i li va donar un termini de 12 hores per facilitar els taüts i fer el trasllat dels cadàvers, i també va multar la Casa de la Caritat i va fixar un termini d'una hora per fer els enterraments un cop rebuda la petició¹².

Renovació de la professió farmacèutica

Abans de la pandèmia de grip ja hi havia la percepció que la professió farmacèutica necessitava una renovació que passava per la col·legiació obligatòria. Aquesta col·legiació es va donar per aconseguida l'abril de 1918, quan la Junta Directiva de la Unión Farmacèutica Nacional (que era la federació voluntària del col·legis provincials de farmacèutics d'Espanya) ho va determinar. No obstant això, la mateixa Junta reconeixia que els perills de la professió farmacèutica eren la "decadència moral" i l'"aflictiva i precària situació", perills que la majoria de farmacèutics identificaven amb l'escassetat i la carestia dels medicaments a conseqüència, principalment, de la Primera Guerra Mundial, i proposaven les mesures següents: adopció de tarifes, no repetició de les receptes sense una nova prescripció, supressió dels aparadors, disminució del fraccionament¹⁸.

L'esclat de la pandèmia de grip va posar al descobert les mancances sanitàries del país (falta d'un llei de sanitat, falta d'una llei d'epidèmies, etc.) i va significar l'inici del procés de regeneració de les professions sanitàries entre les quals hi havia la farmacèutica. Els farmacèutics van adoptar dues postures diferents: una de passiva, crítica contra les actuacions dels metges i de l'administració, sobretot pel que fa a la fixació d'un preu

màxim per a alguns medicaments com la quinina per evitar la falta de proveïment sense que l'administració prengués cap altra mesura per evitar-ho ni es preocupés per importar els medicaments necessaris, i una postura activa, la de la Unión Farmacèutica Nacional, que proposava millorar les condicions econòmiques dels farmacèutics (que el pagament dels titulars fos a càrrec de l'Estat i no dels ajuntaments) i millorar la consideració social (que s'incorporessin a les acadèmies de ciències mèdiques i a la divulgació científica). En aquest sentit, va tenir una actuació molt destacada el farmacèutic César Chicote, director del Laboratori Municipal de Madrid, que va intentar aïllar el microorganisme causant de la grip (sense aconseguir-ho) i va desenvolupar una vacuna contra les complicacions de la grip que es va aplicar en la segona onada. Va ser un gran comunicador, va buscar la complicitat de la classe mèdica per aplicar les mesures profilàctiques mentre durava la pandèmia, va criticar obertament l'ús de les desinfeccions ja que les considerava poc eficaces, i va defensar els interessos dels farmacèutics sobre el control dels laboratoris fabricants de vacunes, per al qual també pugnaven els metges¹⁸.

El maig de 1919, un cop passada la pandèmia, la Unión Farmacèutica Nacional va proposar una sèrie de millores dels professionals farmacèutics: reforçar l'autoritat dels col·legis provincials de farmacèutics, assimilar la professió farmacèutica a la mèdica en la sanitat civil, aconseguir la

prioritat de places tècniques per a farmacèutics als laboratoris químics i als instituts d'higiene. No obstant això, van ser els metges qui van jugar un paper principal en la reforma sanitària del país i que van posar en marxa nombrosos laboratoris de fabricació de vacunes amb la seva direcció, conscients de la importància que tenien en el tractament de les malalties infeccioses¹⁸.

Un exemple de l'actuació farmacèutica durant la pandèmia va ser la del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona que el 7 d'octubre va decretar que les oficines no tanquessin el diumenge per la necessitat constant de medicaments que tenia la població, mesura que es va mantenir fins al 7 de novembre, en què es va recuperar el descans dominical¹⁶. El Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona també va constatar que la pandèmia de grip havia provocat un desproveïment relatiu i una carestia absoluta de les substàncies antitussígenes i antipirètiques que van veure multiplicat el preu entre quatre a sis vegades: les sals de quinina van passar de 200/300 a 1.200/1.300 pessetes/quilo, la codeïna de 60/70 a 400/450 pessetes/100 grams, el guaiacol de 15 a 100 pessetes/100 grams¹⁷. La gran demanda de medicaments va fer que alguns farmacèutics no fossin honestos, retinguessin els estocs i produïssin una pujada de preus escandalosa, com públicament denunciava el mateix governador civil, que per un pot de quinina, que costava dues pessetes abans de l'epidèmia, en va pagar 20,80^{13,16}.

Taula 6. Mortalitat mensual de grip i de malalties respiratòries a la ciutat de Barcelona, el 1918 (elaboració pròpia)¹⁷

Any 1918	Grip	TBC pulmonar	Bronquitis aguda	Bronquitis crònica	Pneumònia	Altres ¹ malalt. respirat	Defuncions totals
gener	37	160	105	49	196	332	2.197
febrer	20	143	61	37	106	203	1.520
març	18	165	61	29	120	196	1.582
abril	7	141	30	21	72	132	1.212
maig	16	158	24	12	76	163	1.326
juny	28	169	30	18	93	137	1.308
juliol	8	127	22	15	44	78	1.298
agost	6	138	17	15	34	92	1.316
setembre	65	157	18	14	100	180	1.448
octubre	1.175	289	170	84	741	1.834	6.209
novembre	152	164	61	48	106	348	1.975
desembre	22	195	21	36	53	138	1.376
TOTAL	1.554	2.006	620	378	1.741	3.833	22.767

¹Excepte tuberculosi no pulmonar i altres tuberculosi no pulmonars

Conclusions

La major part de la població considera la grip una infecció banal que apareix els mesos de més fred i que es guareix el cap d'una setmana amb tractament simptomàtic i que, en tot cas, només té complicacions "lleus" en la gent gran i en determinats grups de risc als quals van orientades les campanyes de vacunació.

Però la realitat és ben diferent. La prevenció de la grip passa per una vacuna que no proporciona immunitat total i absoluta i que només actua de manera eficaç si els canvis en el virus de la grip són menors. L'aparició d'un virus de la grip nou contra el qual la població no té immunitat, és un perill real, probable i possible, i tots els experts estan d'acord a afirmar que tard o d'hora una situació semblant a la pandèmia de grip espanyola podria tornar a passar.

Davant d'aquesta situació, allò que cal fer a part de continuar investigant per trobar la vacuna definitiva, és aprendre del passat i preveure els possibles escenaris per adoptar totes les mesures preventives i de control que evitin la propagació de l'epidèmia. Això passa per crear una consciència col·lectiva, que sense crear alarmisme, informi dels possibles perills als quals com a societat ens podríem veure abocats. Si no és així, la pregunta que cal fer-nos és: quan és produirà una nova pandèmia de grip?

Taula 7. Distribució dels casos del grip per grups d'edat i sexe a la ciutat de Barcelona, al 1918¹⁷

Grip 1918	Homes	Dones	Total
< 1 a	12	15	27
1-4 a	31	41	72
5-9 a	25	24	49
10-14 a	24	28	52
15-19 a	75	62	137
20-24 a	95	90	185
25-29 a	125	135	260
30-34 a	131	109	240
35-39 a	90	62	152
40-44 a	59	42	101
45-49 a	40	26	66
50-54 a	19	24	43
55-59 a	20	13	33
60-64 a	22	17	39
65-69 a	18	23	41
70-74 a	14	11	25
75-79 a	9	3	12
80-84 a	2	7	9
85-89 a	3	3	6
90-94 a	0	1	1
95-99 a	0	1	1
> 100 a	0	0	0
Sense dades	3	0	3
TOTAL	817	737	1.554

BIBLIOGRAFIA

1. Erkoreka A. La pandèmia de gripe española en el País Vasco (1918-1919). Bilbao: Museo Vasco de Historia de la medicina y la Ciencia; 2006. 94p.
2. Consell de Col·legis de metges de Catalunya. Quaderns de la bona praxi: la grip, la grip aviària i l'amenaça d'una pandèmia gripal. Barcelona: Col·legi Oficial de Metges de Barcelona; 2006. 27p.
3. Garcia Robles I, Ruigrok RW. Història de la pandèmia de la grip espanyola del 1918. Mètode. 2005;45:73-83.
4. Betrán Moya JL. Historia de las epidemias en España y sus colonias (1348-1919). 1a edició. Madrid: La esfera de los libros; 2006. 319p.
5. Campins Martí M, González Baulies R, Vaqué Rafart J. Grip A (H1N1) 2009: perspectiva final de la pandèmia. Pediatría Catalana. 2010;70:151-157.
6. Nebel A. La gripe española. 1a edició. Editorial mínima; 2006. 82p.
7. Echevarri Dávila B. La gripe española. La pandèmia de 1918-1919. Colección monografías núm. 132. Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS). 1a edició. Madrid: Siglo XXI de España editores SA; 1993. 192p.
8. UNAIDS. UNAIDS data 2018. Ginebra. 26 de juliol de 2018. Accés de data 15/03/2018. Disponible a: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018>.
9. Anuario estadístico de España (diversos anys). Fons documental del Instituto Nacional de Estadística (INE). Accés de data 05/03/2019. Disponible a: <https://www.ine.es/inebaseweb/25687.do>
10. Chowell G, Erkoreka A, Viboud C, Echevarri-Dávila B. Spatial-temporal excess mortality patterns of the 1918-1919 influenza pandemic in Spain. BMC Infectious Diseases 2014;14(371):1-12.
11. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "spanishflu" in Spain. CID 2008;47:668-673.
12. Granero i Xiberta X. L'epidèmia de grip del 1918 a Barcelona. Actes III Congrés d'Història de la Medicina Catalana. Lleida, 1981. Vol II: 82-123.
13. Porras Gallo MI. La lucha contra las enfermedades "evitables" en España y la pandèmia de gripe de 1918-19. DYNAMIS. 1994;14:159-183.
14. Porras Gallo MI. sueros y Vacunas en la lucha contra la pandèmia de gripe de 1918-1919 en España. Asclepio. 2008;LX(2):261-288.
15. Pinilla Pérez B. Anàlisi de la influència de la grip "espanyola" a la ciutat de Barcelona (1919-1919). Gimbernat. 2009;51:201-217.
16. Rodríguez Ocaña E. La grip a Barcelona: un greu problema esporàdic de salut pública. Epidèmies de 1889-1890 i 1918-19. Roca Rosell A (Coord). Cent anys de salut pública a Barcelona. Barcelona: Ajuntament de Barcelona; 1991:131-156.
17. Anuari Estadístic de la ciutat de Barcelona. Tomo XVII. 1918-1919-1920. Accés de data 15/03/2019. Disponible a: <https://bcnroc.ajuntament.barcelona.cat/jspui/handle/11703/97077>
18. Porras Gallo MI. Renovación y reorganización profesional en tiempo de crisis: farmacéuticos y veterinarios durante la gripe de 1918-1919 en España. VARIA HISTORIA, Belo Horizonte. 2009;25(42):477-498.

SALUT PÚBLICA

El brot de *Listeria monocytogenes* a Espanya, l'estiu del 2019

F. Parrilla, farmacèutic, doctor en Salut Pública, Departament de Salut

Introducció

El *Listeria monocytogenes* és un bacil petit, gram-positiu (0,4-0,5 μm), anaerobi facultatiu que no forma espores. Té d'un a cinc flagells, és mòbil a temperatura ambient (25°C) però immòbil a 37°C. Es tracta d'un bacteri catalasa positiu, oxidasa negatiu, que fermenta la glucosa i la lactosa, no ataca la xilosa ni el manitol, no produeix SH_2 i sí acetil-carbinol. Creix en medis de cultiu agar-sang en els quals produeix β -hemòlisi incompleta¹.

Es pot desenvolupar en un ampli ventall de temperatures compreses entre els 0 i els 45°C. A una temperatura òptima de 30-37°C, pot créixer en un ampli espectre de pH (entre 4,4 i 9) i té resistència a l'acidesa i a la salinitat, factors que poden contaminar els aliments, especialment els preparats i els provinents d'instal·lacions industrials. També sobreviu i creix llargs períodes en presència de clorur sòdic al 10% i al 12%, factor que n'afavoreix el creixement en les carns curades¹.

El *Listeria monocytogenes* està àmpliament distribuït en la naturalesa (aigua, terra, vegetació i llots). Els seus reservoris són els mamífers (salvatges i domèstics), els éssers humans i els ocells. Es classifica en diversos serotips en funció dels antígens cel·lulars (O) i flagel·lars (H). Els serotips aïllats més sovint a les mostres dels individus malalts són 1/2a, 1/2b i 4b, en un percentatge superior al 95% de tots els aïllaments. L'estudi dels serotips és el primer nivell de diferenciació de les soques del bacteri i serveix per determinar l'origen dels brots².

La infecció humana, anomenada listeriosi es produeix per ingesta d'aliments contaminats com carn crua o productes curats d'origen animal (embotits, patés), productes làctics sense pasteuritzar, fruita, verdura i hortalisses sense rentar, marisc, peix cru o fumats i

aliments preparats. La major part dels individus infectats són casos esporàdics i només el 5% estan associats a brots². L'estudi epidemiològic dels brots permet detectar tant els aliments implicats en la transmissió com l'origen i el nombre d'afectats, mitjançant l'estudi comparatiu dels serotips de les soques bacterianes¹.

La listeriosi té un període d'incubació d'11 a 70 dies, amb una mitjana de 31 dies i el període de transmissió és de mesos, per secrecions vaginals, i inferior a 10 dies posteriorment al part. Es tracta d'una malaltia poc freqüent en la població general que afecta sobretot determinats col·lectius (nourats, dones embarassades, gent gran i individus immunocompromesos) i es manifesta en forma de bacterièmia, meningitis, meningoencefalitis o septicèmia. La letalitat pot ser del 30% en els grups de risc. En cas de brots per toxiinfecció alimentària produeix febre i diarrea i de vegades una malaltia sistèmica que pot provocar la mort².

El risc de contraure listeriosi no només depèn de la virulència del bacteri sinó també d'un mecanisme dosi-resposta (concentració del patogen en l'aliment)- La dosi infectiva és d'un mínim de 10^2 cèl·lules viables en els grups de risc i de 10^4 cèl·lules viables en la població sana¹. En general, la durada del tractament és de dues setmanes en cas de ser bacterièmica; d'entre quatre i sis setmanes en cas d'endocarditis i un mínim de sis setmanes en individus amb romboencefalitis o abscess cerebral. En els casos lleus s'administra penicil·lina o ampicil·lina i en els greus, ampicil·lina intravenosa o gentamicina².

La listeriosi és una malaltia objecte de vigilància epidemiològica a Europa i actualment (2014/2017) la taxa d'incidència és aproximadament de 0,45 casos per 100.000 habitants³. Des del 2015, a Espanya, la listeriosi és una malaltia de declaració obligatòria a la xarxa nacional de vigilància epidemiològica (RENAVE).

Abans del 2015, les comunitats autònomes informaven dels casos de manera voluntària per mitjà del sistema d'informació microbiològica (SIM) del qual formaven part els principals laboratoris hospitalaris del país, per aquest motiu podem dir que es produïa una infradeclaració de casos⁴.

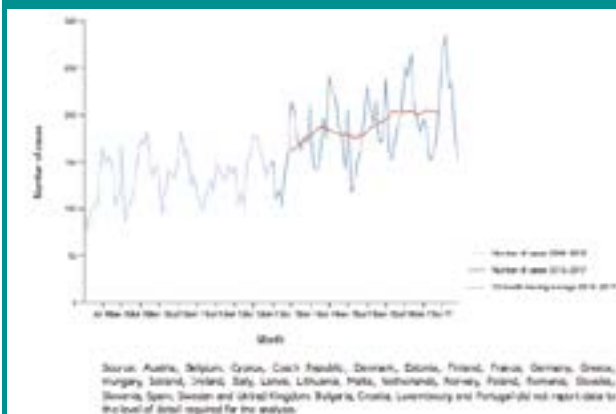
La listeriosi a Europa

Els casos de listeriosi de Europa i d'Espanya, en el període 2008-2017, apareixen recollits a la taula 1^{3,5,6}. En aquest període, 20 països (entre els quals Espanya) han detectat increments significatius ($p < 0,01$) des del 2008, i cinc (Alemanya, Itàlia, Països Baixos, Polònia i Espanya) han experimentat increments estadísticament significatius tot el període³. La distribució anual dels casos registrats és estacional, amb pics alts a l'estiu, seguit de pics menys alts a l'hivern³ (figura 1).

A Europa, en el període 2008-2017, les infeccions per listèria han estat molt freqüents en el grup d'edat "més grans de 64 anys" amb un augment que ha passat del 54,8%, el 2008, al 67,2%, el 2017, sobretot en el grup d'edat "més gran de 84 anys", amb un increment del 7,3% al 14,8%³. En el període 2008-2015, les infeccions letals per *Listeria monocytogenes* van afectar principalment els més grans de 45 anys amb una mitjana anual de ràtio de casos mortals (RCM) del 16%, entre homes de 65 a 74 anys, i del 22,5% entre dones més grans de 75 anys⁷ (taula 2). En el període 2008-2016, es va produir un augment constant del nombre de morts, amb una mitjana anual de 187^{3,7} (taula 3).

A Europa, els casos de listeriosi associats a l'embaràs es van recopilar per primera vegada el 2009. En el període 2009-2015 aquesta dada era desconeguda en un 56% del grup de les dones d'edat de 15-44 anys ($n = 603/1.083$) i en total es van registrar 858 casos associats a l'embaràs⁷ (taula 4). En el període 2008-2015, es van notificar 37 brots alimentaris, amb 525 persones afectades, 182 de les quals van ser hospitalitzades i 37 van morir⁷. El 2016 se'n van registrar cinc brots, amb 25 persones afectades, 14 de les quals van ser hospitalitzades i dues van morir⁸ i el 2017, vam tenir notícia de 10 brots de listeriosi, amb 39 persones afectades³ (taula 5). En aquesta llista de brots no consten els pro-

Figura 1. Distribució estacional dels casos de listeriosi a Europa el període 2008-2017³



Taula 1. Casos notificats i taxes d'incidència per 100.000 habitants de la listeriosi a Europa i a Espanya el període 2008-2017^{3,5-6} (elaboració pròpia)

ANY	EUROPA		ESPANYA	
	N casos	Taxa	N casos	Taxa ¹
2017	2.480	0,48	284	0,61
2016	2.509	0,47	362	0,77
2015	2.183	0,43	206	0,44
2014	2.217	0,46	161	0,34
2013	1.883	0,40	140	0,30
2012	1.644	0,41	109	0,23
2011	1.515	0,33	91	0,19
2010	1.663	0,37	129	0,27
2009	1.675	0,37	121	0,25
2008	1.425	0,30	88	0,20

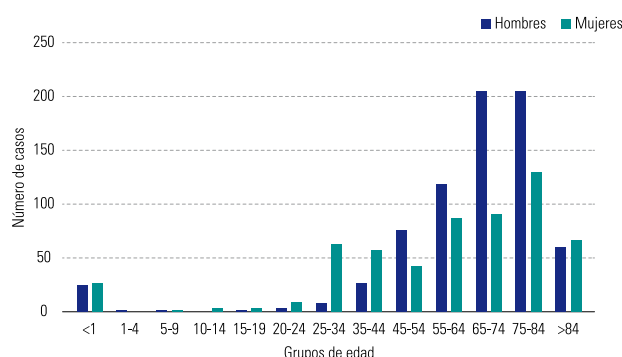
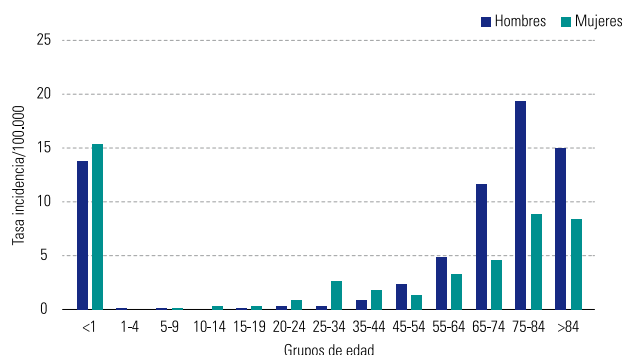
1. Taxes estimades

Taula 2. Mitjana anual de la ràtio de casos mortals de listeriosi invasiva a Europa, per grups d'edat i sexe, període 2008-20015⁷.

Grups d'edat (en anys)	Homes (n= 4.753)		Dones (n= 3.837)	
	Mitjana RCM	IC 95%	Mitjana RCM	IC 95%
< 1	12,7	8,5-16,9	11,6	8,0-15,2
1-20	7,6	1,8-13,5	5,4	1,2-9,7
21-44	12,6	9,4-15,7	3,4	1,7-5,1
45-64	17,7	15,4-20,1	16,1	13,3-18,8
65-74	16,0	13,5-18,5	19,3	16,3-22,4
> 74	20,3	18,3-22,4	22,5	20,0-25,0

Taula 3. Casos notificats i percentatges de mortalitat a Europa el període 2008-2017^{3,6-7}

Any	N casos confirmats	N casos confirmats amb resultats comunicats	N morts	% morts
2017	2.480	1.633 (65,8%)	225	13,8%
2016	2.509	1.524 (60,1%)	247	16,2%
2015	2.206	1.524 (69,1%)	270	17,7%
2014	2.161	1.401 (64,8%)	210	15,0%
2013	1.763	1.228 (69,7%)	191	15,6%
2012	1.642	1.112 (67,7%)	198	17,8%
2011	1.476	1.054 (71,4%)	134	12,7%
2010	1.601	1.063 (66,3%)	181	17,0%
2009	1.645	757 (46,0%)	126	16,6%
2008	1.381	653 (47,3%)	134	20,5%

Figura 2. Distribució dels casos de listeriosi a Espanya, per edat i sexe, el període 2015-2018⁹**Figura 3. Taxes d'incidència dels casos de listeriosi a Espanya, per edat i sexe, el període 2015-2018⁹****Taula 4. Casos comunicats associats a l'embaràs a Europa, període 2009-2015⁷.**

Any	Grups d'edat (en anys)		
	< 1 (n casos i % associats a l'embaràs)	15-24 (n dones i % associats a l'embaràs)	25-44 (n dones i % associats a l'embaràs)
2015	21 (76,2)	23 (78,3)	73 (74,0)
2014	43 (81,4)	16(87,5)	87 (69,0)
2013	32 (84,4)	12 (58,3)	71 (73,2)
2012	29 (72,4)	16 (62,5)	69 (65,2)
2011	33 (87,9)	15 (66,7)	69 (68,1)
2010	70 (90,0)	10 (20,0)	49 (53,1)
2009	27 (40,7)	22 (54,5)	71 (45,1)
Total	255 (79,2)	114 (64,0)	489 (64,6)

Taula 5. Brots de listeriosi alimentària a Europa pel període 2008-2015⁷

Aliment	N brots	N casos	N hospitalitzacions	N morts
Productes làctics (formatge)	4	44	42	11
Peix i marisc	7	40	25	4
Carn i productes carnis	11	126	58	11
Aliments d'origen no animal	2	34	3	5
Altres	13	281	42	4
Total	37	525	182	37

duïts a Espanya ja que aquesta informa fora de la base de dades d'EFSA zoonosi i amb un format d'agregació diferent del de la resta de països⁷.

La listeriosi a Espanya

D'acord amb les darreres dades disponibles, les taxes d'incidència de la listeriosi (per 100.000 habitants) va ser de 0,71, el 2017, i de 1,06 el 2018⁹. Actualment, la majoria de les comunitats autònomes informen dels casos de listeriosi a RENAVE, excepte Catalunya que ho fa via SIM, i tots dos sistemes estan en actiu per recollir totes les dades. No obstant això les comunitats autònomes d'Astúries, Balears, Galícia i Múrcia no notifiquen casos de listeriosi, motiu pel qual es pot afirmar que encara hi ha infradeclaració a l'Estat (taula 6). Aquesta manca de garantia en la cobertura de la informació de casos justifica que el darrer informe europeu no faci constar les taxes d'incidència de la listeriosi a Espanya³.

En el període 2015-2018, a l'Estat es van recollir informació d'un total de 1.369 casos, 741 dels quals eren homes, 581 eren dones i en 47 casos no constava aquesta informació. La relació home/dona era de 1,28. La mitjana d'edat va ser estadísticament significativa: 71 anys per a homes i 64 per a dones. Per grups d'edat, els casos i les taxes d'incidències van ser superiors en els homes, excepte per als grups d'edat de 20-24 anys i 35-44 anys⁹ (figures 2 i 3).

A Espanya, en el període 2015-2018 es van produir 124 defuncions per listeriosi, amb una mitjana anual de 31 casos (taula 7) i una letalitat global del 9,1%, superior en homes, excepte l'any 2017 (taula8)⁹. En el període 2010-2018 es van registrar 12 brots amb 36 casos implicats. La majoria de contagis van ser per transmissió vertical (de la mare al fetus o al nadó en el moment de néixer) i únicament quatre van ser per ingesta d'aliments contaminats, amb un total de 18 persones infectades. De la meitat d'aquests brots, no va ser possible determinar l'aliment que va ser l'origen del brot^{5,9-12} (taula 9) .

El brot de listeriosi de 2019

La notificació

El 16 d'agost de 2019, les autoritzats sanitàries

d'Andalusia informaven de l'existència d'un brot de listeriosi associada a una ingesta alimentària a les dues xarxes d'alerta estatals, el Sistema d'Alerta Precoç i Resposta Ràpida (SIAPR) que transmet la informació referida al brot al Centre de Coordinació d'Alertes i Emergències Sanitàries i el Sistema Coordinat d'Intercanvi Ràpid d'Informació (SCIRI) que envia la informació de l'alerta alimentària a l'Agència Espanyola de Seguretat Alimentària i Nutrició (AESAN). La comunicació va ser feta un cop que les anàlisis del Laboratori Oficial de Sevilla van donar resultats positius per *Listeria monocytogenes* en unes mostres de carn tatxonada de la marca "La Mechá" que elabora l'empresa MAGRUDIS SL, de Sevilla. Els antecedents cal buscar-los en els diversos brots que s'havien declarat els dies 5, 12 i 14 d'agost a la província de Sevilla dels quals es van recollir mostres del aliments consumits per analitzar-los¹³.

El 20 d'agost de 2019, en previsió de la gran quantitat de turistes que visiten Andalusia l'estiu, el brot va ser comunicat tant a la Xarxa d'Alerta Ràpida i Resposta de la Unió Europea (en anglès EWRS) com a l'OMS, d'acord amb el reglament sanitari internacional i l'alerta alimentària també va ser enviada tant al Sistema d'Alerta Ràpida per a Aliments i Pinsos (RASFF) de la Unió Europea com a la Xarxa d'Alerta Alimentària Global (INFOSAN) de l'OMS/FAO¹⁴. Malauradament, els temors es van confirmar i en data 23/08/2019, les autoritats franceses informaven mitjançant EWRS, d'un cas confirmat de listeriosi d'un ciutadà anglès, diagnosticat a França el 16/08/2019 i amb antecedent de consum del producte a Sevilla el dia 13/08/2019, amb quatre persones més, i que totes s'havien posat malaltes¹⁵.

La investigació

El 16 d'agost del 2019, les autoritats sanitàries d'Andalusia van fer una visita d'inspecció a MAGRUDIS i van decidir retirar del mercat la carn afectada i suspendre l'elaboració de fornejats, la traçabilitat del producte, investigar les causes del brot i publicar les mesures de control que havien previst¹³. L'empresa proporcionà la llista de distribució de la carn a partir de l'1 de maig del 2019 ja que la data de caducitat del producte era de tres mesos a partir de la data d'elaboració i aquell mateix

Taula 6. Casos notificats a Espanya, per comunitat autònoma, el període 2015-2018^a

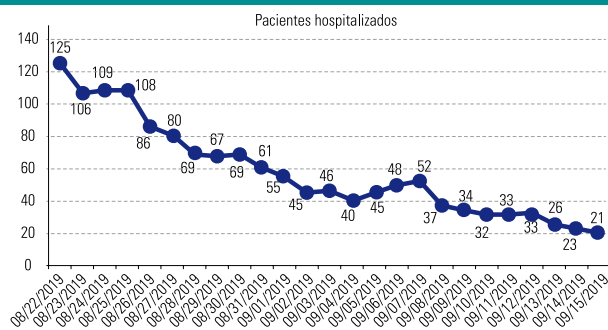
Comunitat autònoma	N Casos				
	2018	2017	2016	2015	Total
Andalusia	77	49	66	67	259
Aragó	14	7	15	6	42
Astúries					
Balears					
Canàries	14	7	13	11	45
Cantàbria	10	9	1	1	21
Castella Lleó	37	24	39	12	112
Castella la Manxa	21	12	16	3	52
Catalunya	70 ¹	59 ¹	85 ¹	67 ¹	281 ¹
C. Valenciana	46	29	41	41	157
Extremadura	8	7	6	13	34
Galícia					
Madrid	86	51	45	19	201
Múrcia					
Navarra	5	7	7	11	30
País Basc	39	32	39		110
La Rioja	5	6	6	4	21
Ceuta	0	0	0	1	1
Melilla	0	0	3	0	3
N total	432	299	382	256	1.369
Taxa incidència (per 100.000 habitants)	1,06	0,71	0,95	0,64	

1. Casos notificats mitjançant el sistema d'informació microbiològica

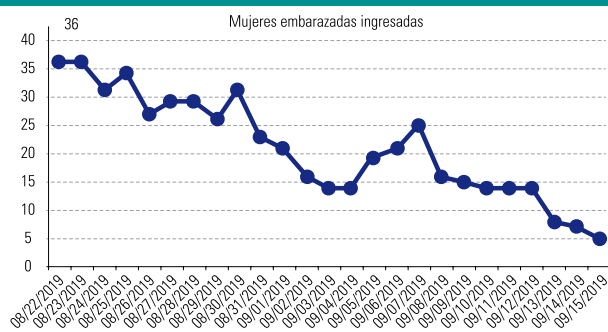
Taula 7. Casos mortals notificats a Espanya, per comunitat autònoma, el període 2015-2018^a

Comunitat autònoma	N casos				
	2018	2017	2016	2015	Total
Andalusia	9	8	10	10	37
Canàries	2				2
Cantàbria	1	2			3
Castella Lleó	5	3	6	4	18
C. Valenciana	11	5	10	9	35
Extremadura		1	1	6	8
Navarra				1	1
País Basc	5	4	7		16
La Rioja	2	1	1		4
Total	35	24	35	30	124

dia l'AESAN mitjançant SCIRI informava les comunitats autònomes de Madrid, Extremadura i Catalunya de la possible distribució¹³. El 19/08/2019, Catalunya comunicà que la carn citada no s'havia arribat a distribuir en el seu territori¹³ i el 21/08/2019 es va saber que la distribució s'havia fer principalment a Andalusia i a la resta a altres comunitats autònomes: 225 kg a Madrid (que a l'hora la va redistribuir en petites quantitats a Castella la Manxa, Castella i Lleó; 10 kg a Badajoz i una petita

Figura 4. Evolució diària dels casos sospitosos i confirmats de listeriosi hospitalitzats a Andalusia.

Font: Junta de Andalusia (comunicat de premsa del dia 16/09/2019)

Figura 5. Evolució de les dones embarassades entre els casos sospitosos i confirmats de listeriosi hospitalitzades a Andalusia.

Font: Junta de Andalusia (comunicat de premsa del dia 16/09/2019)

Taula 8. Letalitat per listeriosi a Espanya, per grups d'edat i sexe, el període 2015-2018^a

Grups d'edat (en anys)	2018		2017		2016		2015	
	Homes (%)	Dones (%)	Homes (%)	Dones (%)	Homes (%)	Dones (%)	Homes (%)	Dones (%)
< 1								
1-4								
5-9								
10-14								
15-19								
20-24			50,0					
25-34			50,0					
35-44								
45-54	8,7	16,7	11,8		6,3		5,3	25,0
55-64	4,3	0,0	3,0	9,1	11,9	7,7	5,0	6,7
65-74	14,1	5,9	5,8	4,5	11,5	9,5	17,6	
75-84	6,3	2,4	4,8	26,3	12,9	12,8	27,8	20,0
> 84		12,5	18,8	13,0	22,2	11,1	11,1	10,0
Total	7,7	4,1	7,3	9,1	11,2	6,5	14,3	8,9

quantitat a Adeje (Tenerife)¹⁶.

Després de les successives visites d'inspecció a l'empresa MAGRUDIS, els dies 21, 23 i 29 d'agost, l'alerta s'amplià a altres productes i el dia 29/08/2019 afectà tots els productes fabricats per MAGRUDIS^{13,17-20} (taula 10). A més, el 23/08/2019 l'AESAN va informar de la comercialització que feia l'empresa COMERCIAL MARTÍNEZ LEÓN, ubicada a la ciutat de Sevilla, de carn entatxonada, d'una marca blanca procedent de l'empresa MAGRUDIS sense cap marca comercial la qual cosa significava una deficiència important de comercialització i etiquetatge ja que els productes carnis destinats al consumidor final han d'incorporar a l'etiquetatge una marca oval en la qual consta el número de registre sanitari de l'establiment responsable de la comercialització²¹. Els serveis de control oficial de la Junta d'Andalusia i de l'Ajuntament de Sevilla van comprovar, el 24/08/2019, que tots els clients estaven informats, que el producte s'havia immobilitzat, que estaven pendents de destrucció i es van agafar mostres d'algunes de les peces immobilitzades²².

Des del 8 d'agost fins a l'1 de setembre de 2019, el Laboratori Municipal de Sevilla ha rebut prop de 150 mostres d'aliments i de superfícies, únicament set de les quals estaven pendent de resultats, en data 04/09/2019. Pel que fa a l'empresa MAGRUDIS, els inspectors municipals i els inspectors de la Junta d'Andalusia van prendre mostres ambientals i alimentàries els dies 16, 22, 23, 26, 27 i 29 d'agost de 2019. De les 50 mostres ambientals analitzades, únicament una (al carro d'anar al forn) ha estat positiva. Les mostres alimentàries positives han estat 18 (13 de carn entatxonada, dues de llom al xerès, dues de llom al pebre vermell i una de crema de carn entatxonada)²³.

A l'empresa COMERCIAL MARTÍNEZ LEÓN es van recollir vuit mostres de superfície i de diversos productes i totes van ser negatives. No obstant això, una mostra que corresponia al producte sospitós (carn entatxonada de marca blanca) va ser positiva²³.

Pel que fa a altres mostres alimentàries analitzades al Laboratori Municipal de Sevilla els resultats els mostra la taula 11. De les altres mostres de superfícies, úni-

cament s'ha donat a conèixer una mostra positiva d'un establiment de la província de Sevilla²³.

L'anàlisi genòmica de 212 soques de *Listeria monocytogenes* (186 mostres clíniques, 24 mostres d'aliments i 1 mostra de superfície) realitzats al Centre nacional de Microbiologia de l'Institut de Salut Carlos III, demostra una estreta relació genètica entre els 25 aïllaments en aliments, 1 aïllament de superfície i 166 aïllaments clínics de les 6 comunitats autònomes que han identificat casos que s'agrupen formant un clúster, confirmant microbiològicament que aquests 191 aïllaments formen part del mateix brot. Els 20 aïllaments clínic restants mostren soques no relacionades amb els aliments (clarament diferenciat de la soca del brot) i corresponen a casos esporàdics no relacionats amb el brot. La soca implicada ha estat caracteritzada com: serovarietat IVb, ST-333, CC388²⁴

L'aparició dels casos

A la pàgina web de la Junta d'Andalusia <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/seguridad-alimentaria/paginas/brote-listeriosis.html> es poden consultar els comunicats diaris de premsa corresponents a l'actualització de les dades del brot a la comunitat autònoma d'Andalusia. Des de la notificació del brot fins a data 20/09/2019 s'han notificat 216 casos confirmats (taula 12). El pic de casos sospitosos i confirmats hospitalitzats es va produir el 24/08/2019 amb 109 (figura 4). El pic de casos sospitosos i confirmats hospitalitzats entre les dones embarassades es va produir el 22 i el 23 d'agost de 2019 amb 36 casos (figura 5).

El 21/08/2019 va sortir publicat el primer informe de la situació del brot a Espanya amb 132 casos confirmats a Andalusia (108 a Sevilla, sis a Cadis, tres a Granada, 11 a Huelva i quatre a Màlaga) i diversos casos associats a altres comunitats autònomes (tres a Astúries, quatre a Extremadura, tres a Catalunya, cinc a Madrid i tres confirmats a Aragó)¹⁶. A començaments de setembre, diversos informes successius (de dates 2, 3, 4, 6, 13 i 20 de setembre de 2019) actualitzaven les dades del brot d'Andalusia i de tot l'Estat.

Segons els darrer informe fins ara (20/09/2019), a

Taula 9. Brots de listeriosi notificats a Espanya el període 2010-2018 (elaboració pròpia)^{5,9-12}

Any	N brots	N casos	Tipus	Aliment sospitos	Confirmació aliment
2018	3	6	Transmissió vertical	NP	NP
2017	2	4	Transmissió vertical	NP	NP
2016	1	2	Transmissió vertical	NP	NP
2016	1	2	Alimentari	Formatge	sense confirmar
2015	1	3	Alimentari	Amanida russa	Sí
2014	1	2	Transmissió vertical	NP	NP
2013	0	0	NP	NP	NP
2012	1	11	Alimentari	Formatge importat de Portugal	Sí
2011	1	2	Alimentari	sense sospita	sense confirmar
2010	1	4	Nosocomial	NP	NP
Total	12	36			

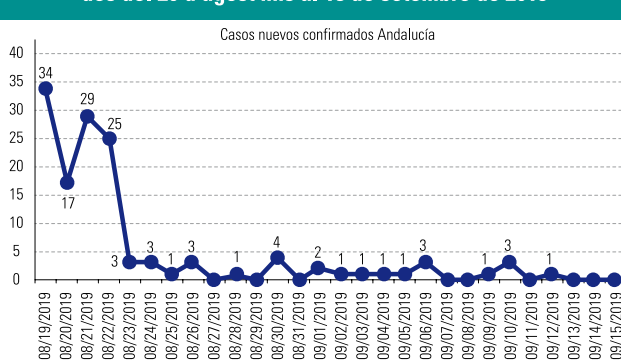
NP: No és precedent

Taula 10. Productes fabricats per l'empresa MAGRUDIS (marca comercial "La Mechá") relacionats amb el brot de listeriosi^{13,17-20}

Data	Productes afectats	Distribució
16/08/2019	Carn entatxonada	Andalusia, Madrid, Castella la Manxa, Castella Lleó, Badajoz, Tenerife
21/08/2019	'Chicharrón' andalús Llom al xerès Llom al pebre vermell Llom casolà al pebre vermell	Tots els productes es distribueixen exclusivament a Andalusia.
23/08/2019	Crema de carn entatxonada 250g Crema de carn entatxonada 465g 'Manteca colorà' 250g 'Manteca colorà' 465g 'Pringà' casolana 250g 'Pringà' casolana 465g 'Zurrapa' de fetge 250g 'Zurrapa' de fetge 465g 'Zurrapa' llom blanca 250g 'Zurrapa' llom blanca 465g 'Zurrapa' llom roja 250g 'Zurrapa' llom roja 465g	Tots aquests productes es varen distribuir majoritàriament a Andalusia i en menor proporció a Madrid i Catalunya.
29/08/2019	Xoriço picant Xoriço dolç Botifarra	
29/08/2019	Tots els productes	

Font: Agència Espanyola de Seguretat Alimentària i Nutrició (AESAN)

Figura 6. Distribució de casos confirmats a Andalusia des del 20 d'agost fins al 15 de setembre de 2019²⁴



Font: Junta d'Andalusia (comunicat de premsa del dia 16/09/2019)

Andalusia s'havien produït 216 casos confirmats, el 57%, dones (amb una mitjana d'edat de 45,5 anys) i el 43%, homes (amb una mitjana d'edat de 50 anys) i els casos confirmats en dones embarassades eren de 38, amb dos avortaments (fins a la setmana 20 de gestació), tres morts fetals (després de la setmana 20 de gestació) i sis casos de part prematur. En el 77% dels casos confirmats, el període d'incubació és de tres dies o menys i el període màxim, 30 dies. Fins a aquest moment s'han produït tres defuncions (dues >70 anys

amb comorbiditats greus i una > 90 anys). La notificació de casos nous s'ha reduït de manera significativa des del 23/08/2019²⁴ (figura 6).

Segons els darrer informe fins ara (20/09/2019), a la resta de l'Estat hi ha 7 casos confirmats per laboratori (2 casos a Aragó, 1 cas a Castella Lleó, 1 cas a Extremadura, 1 cas a Castella la Manxa, 1 cas a Madrid i 1 cas gestant de 8 setmanes a Madrid amb avortament inclòs) i tres casos confirmats per vincle epidemiològic (un a Extremadura i dos a Aragó). A més s'han notificat 57 casos probables i 81 casos sospitosos a les comunitats autònomes d'Aragó, Canàries, Castella Lleó, Castella La Manxa, Catalunya, Comunitat Valenciana, Extremadura, Madrid i Melilla, molts dels quals continuen en investigació i pendent de resultat²⁴. La corba epidemiològica d'aquest brot està representada a la figura 7.

La gestió

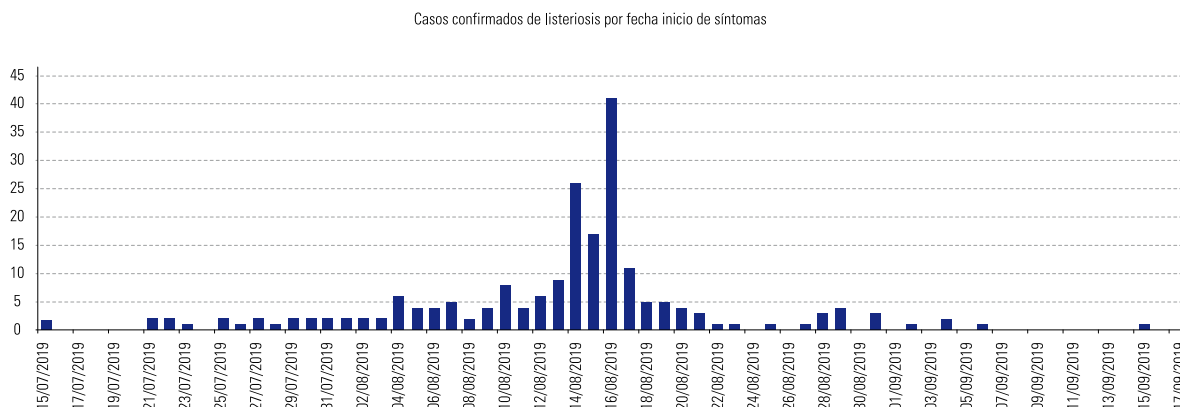
A penes declarat el brot, la comunitat autònoma d'Andalusia va posar en marxa el comitè de seguiment el portaveu del qual era el doctor José Miguel Cisneros. Aquest comitè es reuneix cada 2-3 dies per avaluar l'evolució del brot i prendre les decisions més adequades a cada moment, com per exemple ampliar la llista d'aliments sospitosos o transmetre a la població consells com aquets: "Cal que consultin el metge totes les persones, i sobretot les persones de risc (dones embarassades i persones immunodeprimides), que tinguin

Taula 11. Mostres analitzades al laboratori municipal de Sevilla, el període 8 d'agost-1 de setembre de 2019 (elaboració pròpia)²³

Mostres	Resultats		
	Positius	Negatius	Pendents
Carn entatxonada	15	8	5
Llom al pebre vermell	1	5	0
Llom al xerès	1	3	2
'Chicharrones'	0	11	0
'Manteca colorá' (diversos orígens)	0	1	0
'Zurrapa' de llom	0	1	0
'Zurrapa' de fetge	0	1	0
'Pringá'	0	1	0
Crema de carn tatxonada	1	0	0
Xoriço	0	1	0
Altres ingredients en l'elaboració de carn tatxonada	0	8	0
Ambiental	1		
Ambientals recollides a MAGRUDIS	1	49	0
Alimentàries recollides a MAGRUDIS	18		
Ambientals i alimentàries recollides a CORMERCIAL MARTÍNEZ LEÓN	1*	8	0
Total	39	97	7

* Carn entatxonada de marca blanca

Figura 7. Distribució de casos confirmats per data d'inici de símptomes des del 15 de juliol de 2019 fins al 17 de setembre de 2019²⁴.



Font: Servicio de Vigilancia y Salud Laboral. Consejería de Salud y Familias

sospita de consum d'un aliment contaminat i presentin símptomes d'infecció". "Cal seguir les mesures higièniques bàsiques i especialment totes aquelles relacionades amb la manipulació i el consum dels aliments".

En vista de la gran quantitat de dones embarassades hospitalitzades amb simptomatologia compatible amb listeriosi, en data 04/09/2019, les autoritats sanitàries de la Junta d'Andalusia van posar en marxa l'ampliació del protocol clínic de la listeriosi al tractament antibiòtic (amb amoxicil·lina) per a dones embarassades amb ingesta de l'aliment sospitós, en funció del risc i no només de la simptomatologia lleu com fins ara²⁵. En data 11/09/2019, el conseller de Salut i Família de la Junta d'Andalusia, Jesús Aguirre, va declarar en el ple del Parlament d'Andalusia, que fins a aquella data s'havien acollit un total de 1.275 dones i que havien establert contactes amb 21.533 de 48.810 dones andaluses embarassades²⁶. Les darreres dades publicades (16/09/2019) eleven aquestes xifres a 31.406 dones en-

trevistades i 1.678 dones tractades.

En data 19/08/2019, l'Estat espanyol va crear el Comitè de Coordinació i Seguiment del Brod de Listeriosi, format per responsables i tècnics ministerials, que es reuneix diàriament per valorar la situació i adoptar les mesures oportunes. En data 26/08/2019, la ministra en funcions de Sanitat, Consum i Benestar Social, Maria Luisa Carcedo, va convocar una reunió amb els consellers de sanitat de les comunitats autònomes per intercanviar informació sobre el brot detectat a Andalusia. Els dies 29 i 30 d'agost, el president de l'AESAN va convocar de forma extraordinària tots els òrgans col·legiats d'aquesta agència, amb representants de les comunitats autònomes, la Federació Espanyola de Municipis i Províncies (FEMP) i les societats científiques i de consumidors, per informar-los i revisar les actuacions. En data 05/09/2019, la ministra de Sanitat, Consum i Benestar Social en funcions va comparèixer al Congrés per explicar l'acció del govern d'Espanya davant del

Taula 12. Evolució del nombre de casos confirmats de listeriosis a Andalusia, per províncies (elaboració pròpia)

Data	Sevilla		Huelva		Cadis		Màlaga		Granada		N casos nous	N casos total
	N casos nous	N casos totals	N casos nous	N casos totals	N casos nous	N casos totals	N casos nous	N casos totals	N casos nous	N casos totals		
19/8											34	114
20/8	10	108	5	11	1	6	1	5	0	3	17	132
21/8	23	131	4	15	1	7	0	5	1	4	29	161
22/8	23	153	1	16	1	8	0	5	0	4	25	186
23/8	1	155	1	17	1	9	0	4*	0	4	3	189
24/8	2	157	0	17	1	10	0	4	0	4	3	192
25/8	1	158	0	17	0	10	0	4	0	4	1	193
26/8	3	161	0	17	0	10	0	4	0	4	3	196
27/8	0	161	0	17	0	10	0	4	0	4	0	196
28/8	1	162	0	17	0	10	0	4	0	4	1	197
29/8	0	162	0	17	0	10	0	4	0	4	0	197
30/8	4	166	0	17	0	10	0	4	0	4	4	201
31/8	0	166	0	17	0	10	0	4	0	4	0	201
1/9	2	168	0	17	0	10	0	4	0	4	2	203
2/9	0	168	0	17	0	10	0	4	1	5	1	204
3/9	1	169	0	17	0	10	0	4	0	5	1	205
4/9	0	169	0	17	0	10	1	5	0	5	1	206
5/9	1	170	0	17	0	10	0	5	0	5	1	207
6/9	3	173	0	17	0	10	0	5	0	5	3	210
7/9	0	173	0	17	0	10	0	5	0	5	0	210
8/9	0	173	0	17	0	10	0	5	0	5	0	210
9/9	0	173	0	17	1	11	0	5	0	5	1	211
10/9	2	175	0	17	0	11	1	6	0	5	3	214
11/9	0	175	0	17	0	11	0	6	0	5	0	214
12/9	0	175	0	17	1	12	0	6	0	5	1	215

* S'ha descartat un cas perquè finalment no s'ha confirmat

brot, per recordar el marc de competències de les comunitats autònomes i del ministeri de Sanitat, del constant intercanvi d'informació entre la Junta d'Andalusia i les xarxes d'alerta (coordinades pel ministeri de Sanitat) i les actuacions dutes a terme. A més, va exposar els aspectes a millorar que són, en primer lloc, el nou decret de vigilància en salut pública (fa mesos que s'hi treballa) per incrementar la qualitat de la notificació de les malalties de declaració obligatòria (MDO) i agilitzar la intervenció de les administracions sanitàries, i en segon lloc, revisar el sistema i el protocol de la listèria en el marc de la ponència de vigilància de la comissió de salut pública del Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut²⁷.

Un aspecte important en la gestió serà la via judicial. Ja s'han presentat denúncies en totes direccions. En data 19/08/2019, la Asociación Defensor del Paciente, va enviar un escrit a la Fiscalía Superior d'Andalusia perquè obri d'ofici una investigació, en data 21/08/2019, la Asociación Defensor del Paciente va presentar diverses denúncies contra MAGRUDIS (per responsabilitat en l'elaboració de l'aliment sospitós), contra la Junta d'Andalusia (per responsabilitat en la prevenció i els controls sanitaris) i contra l'Ajuntament de Sevilla (per responsabilitat en les anàlisis); En data 23/08/2019 l'associació de consumidors FACUA va presentar una denuncia contra MAGRUDIS per un presumpte delictes contra la salut pública, a la qual s'afegeixen els afectats, Abans del 01/09/2019 la Junta d'Andalusia va presentar denúncia contra MAGRUDIS (per obstrucció i ocultació de dades) i contra COMERCIAL MARTINEZ LEÓN (per defectes a l'etiquetatge) i l'Ajuntament de Sevilla va presentar denúncia contra MAGRUDIS (per delictes contra la salut pública)²⁸.

Aquesta via judicial ha d'esclarir tots els fets, especialment els relacionats amb l'empresa MAGRUDIS: manca de permisos, absència de controls sanitaris i de registres, etc. La darrera notícia, dada a conèixer per FACUA, en data 24/09/2019, és l'existència d'una nova empresa d'elaboració d'aliments, ELABORADOS CÁRNICOS MARIO SLU, vinculada a un dels fills del propietari de MAGRUDIS, que treballa sense estar inscrita

al Registre General Sanitari d'Empreses Alimentàries i Aliments, la qual cosa ha provocat la detenció de tres persones (el gerent de MAGRUDIS i dos dels seus fills) a l'espera de passar a disposició judicial²⁹.

Discussió

La cosa certa és que aquest estiu s'ha produït el brot més important de listeriosi d'Espanya i hem conegut una malaltia que per a la immensa majoria de la població era totalment desconeguda². Aquesta realitat sobtada ha provocat una alarma social que ha qüestionat l'actuació tant de l'administració sanitària (en els controls a MAGRUDIS, en la notificació i gestió del brot, etc.) com de les empreses alimentàries implicades en el brot (mala praxi, obstrucció, ocultació de dades, delictes contra la salut pública, etc.) que malauradament no podem contrastar en aquest treball ja que el brot encara no es pot donar per tancat.

No obstant això, algunes conseqüències que és possible extreure són les següents:

1. El *Listeria monocytogenes* és un bacteri resistent i està a tot arreu, circumstància que el converteix en un perill alimentari ja que fer les coses ben fetes (des del punt de vista de la seguretat alimentària) no en garanteix l'absència en aliments o en instal·lacions ni tampoc que arribi al consumidor¹.
2. El *Listeria monocytogenes* és objecte de seguiment a tota Europa ja que la incidència augmenta any rere any a conseqüència de l'augment del consum d'aliments preparats i de la millora dels sistemes de vigilància epidemiològica, en els darrers anys, en alguns del països de la UE⁵.
3. A Espanya, el sistema de vigilància epidemiològica de la listeriosi té problemes com ara la infradeclaració dels casos, el desconeixement dels aliments implicats en el cas de brots alimentaris i de la manca d'agilitat de les autoritats sanitàries^{5,27}.
4. El *Listeria monocytogenes* és una de les principals causes d'avortament característica que ha generat una alarma social important que ha obligat a modificar el protocol clínic de la listeriosi en dones embarassades²⁷.

D'altra banda, aquest brot ha provocat més sensibilitat de les autoritats sanitàries andaluses i fins a dia d'avui (25/09/2019) s'han notificat, a més, dues alertes alimentàries de listeriosi: la primera, de data 06/09/2019, relacionada amb carn entatxonada de la marca "Sabores de Paterna" una empresa ubicada a Paterna de Rivera (Cadis)³⁰; la segona, de data 12/09/2019, relacionada amb els productes de la marca "la Montanera del Sur", d'una empresa ubicada a Benaolán (Màlaga)³¹. Es dona la circumstància que fins a data d'avui (13/09/2019) no s'ha notificat cap persona infectada en relació amb la primera alerta i una persona infectada, d'un grup de set d'una mateixa família amb símptomes compatibles, en relació amb la segona alerta.

Conclusió

La tendència ascendent de la listeriosi a Espanya i

l'alarma social provocada pel brot d'aquest estiu ha esdevingut un problema de salut pública greu al país.

Els tres eixos d'actuació que caldria posar en marxa per mantenir la listeriosi controlada són:

1. Potenciar l'educació sanitària entre la població general. Cal destacar la importància de seguir unes bones pràctiques d'higiene en la preparació i l'emmagatzematge dels aliments i evitar el consum de certs tipus, sobretot els grups de risc.
2. Millorar els sistemes de vigilància epidemiològica per incrementar la qualitat de la notificació de les MDO i millorar la investigació dels brots associats al consum d'aliments per determinar quins són els aliments implicats.
3. Millorar l'atenció sanitària en els grups de risc, especialment en les dones embarassades.

BIBLIOGRAFIA

1. Parrilla Valero F. Listeria monocytogenes en els aliments. Circ. Farm. 2010;68(1):41-46.
2. Parrilla Valero F. La listeriosi a Catalunya: una malaltia desconeguda. Circ. Farm. 2009;67(4):42-44.
3. EFSA. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. Disponible a: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5500>. Accés el 03/09/2019.
4. Parrilla Valero F, Vaqué Rafart J. Estudio de la incidencia de listeriosis en España. Gac. Sanit. 2014;28(1):74-76.
5. Parrilla Valero F. Situació epidemiològica de la listeriosi a Catalunya 2001-2014. Un perill actual en seguretat alimentària. Circ. Farm. 2018;70(3):25-28.
6. EFSA. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013. Disponible a: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.3991>. [Accés el 03/09/2019].
7. EFSA. Listeria monocytogenes contamination of ready-to-eat foods and the risk for human health in the EU. Disponible a: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5134>. [Accés el 03/09/2019].
8. ECDC. Surveillance Report. Annual epidemiological report for 2016. Listeriosis. Disponible a: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-listeriosis.pdf. Accés el 03/09/2019. [Accés el 03/09/2019].
9. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico de listeriosis. Casos notificados a la RENAVE en los años 2015-2018. Disponible a: http://www.mscbs.gob.es/ca/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/listeriosis/docs/Informe_listeriosis-RENAVE_2808209.pdf [Accés el 03/09/2019].
10. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. año 2014. Disponible a: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_INFORME_ANUAL_2014.pdf. [Accés el 03/09/2019].
11. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. año 2013. Disponible a: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_INFORME_ANUAL_2013.pdf. [Accés el 03/09/2019].
12. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. año 2012. Disponible a: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_INFORME_ANUAL_2012.pdf. [Accés el 03/09/2019].
13. AESAN. Brote de intoxicación alimentaria causado por Listeria monocytogenes asociado al consumo de carne mechada. Comunicat de data 20/08/2019. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Brote_Listeria_Carne.htm. Accés el 05/09/2019. [Accés el 06/09/2019].
14. Ministerio de Sanidad. "Carcedo: Somos uno de los países más exi-

- gentes en Seguridad alimentaria y brotes como el de Andalucía deben servir para mejorar todavía más nuestros protocolos” Nota de prensa de data 26/08/2019. Disponible a: <https://www.msbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4641> [Accés el 06/09/2019].
15. Centro de Coordinación de alertas y Emergencias Sanitarias. Brote de listeriosis por consumo de productos fabricados por la Empresa Magrudis SL. Informe de la situación de data 02/09/2019. Disponible a: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/listeriosis/docs/20190902_Brote_de_listeriosis_asociado_al_consumo_de_carne_mechada.pdf [Accés el 06/09/2019]
16. Centro de Coordinación de alertas y Emergencias Sanitarias. Brote de listeriosis asociado al consumo de carne mechada. Informe de la situación de data 21/08/2019. Disponible a: https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Documents/2019/listeriosisBrote_21082019-1.pdf [Accés el 06/09/2019].
17. AESAN. Actualización del brote de intoxicación alimentaria causado por *Listeria monocytogenes*. Comunicat de data 21/08/2019. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Brote_Listeria_Carne_Actualizacion_dos.htm [Accés el 06/09/2019].
18. AESAN. Brote de intoxicación alimentaria causado por *Listeria monocytogenes* en Andalucía. Comunicat de data 23/08/2019 a les 14.00 hores. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Brote_Listeria_Carne_Actualizacion_cuatro.htm [Accés el 06/09/2019].
19. AESAN. Actualización sobre el brote de intoxicación alimentaria causado por *Listeria monocytogenes*. Comunicat de data 26/08/2019. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Brote_Listeria_Carne_Actualizacion_seis.htm [Accés el 06/09/2019].
20. AESAN. Actualización de información sobre el brote de intoxicación alimentaria causado por *Listeria monocytogenes*. Comunicat de data 29/08/2019. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Brote_Listeria_Carne_Actualizacion_siete.htm [Accés el 06/09/2019].
21. AESAN. Brote de intoxicación alimentaria causado por *Listeria monocytogenes* en Andalucía. Comunicat de data 24/08/2019 a les 21.30 hores. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Brote_Listeria_Carne_Actualizacion_cuatro.htm [Accés el 06/09/2019].
22. AESAN. Brote de intoxicación alimentaria causado por *Listeria monocytogenes* en Andalucía. Comunicat de data 24/08/2019. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Brote_Listeria_Carne_Actualizacion_cinco.htm [Accés el 06/09/2019].
23. ABC de Sevilla. Los análisis municipales confirman listeriosis en cuatro productos y el carro de horneado de Magrudis Article publicat en data 04/09/2019. Disponible a: https://sevilla.abc.es/economia/sevi-analisis-municipales-confirman-listeriosis-cuatro-productos-y-carro-horneado-magrudis-201909011942_noticia.html [Accés el 06/09/2019]
24. Centro de Coordinación de alertas y Emergencias Sanitarias. Brote de listeriosis por consumo de productos fabricados por la Empresa Magrudis SL. Informe de la situación de data 20/09/2019. Disponible a: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/listeriosis/docs/20190920_Brote_de_listeriosis_asociado_al_consumo_de_carne_mechada.pdf [Accés el 20/09/2019]
25. Junta d'Andalusia. “Salud amplía el protocolo al tratamiento antibiótico a mujeres embarazadas asintomáticas expuestas al alimento contaminado”. Nota de prensa de data 04/09/2019. Disponible a: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/actualidad/noticias/detalle/219756.html> [Accés el 10/09/2019]
26. Junta de Andalusia. “En Andalucía 1.275 embarazadas han iniciado tratamiento antibiótico preventivo ante el brote de listeria”. Nota de prensa de data 11/09/2019. Disponible a: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/actualidad/noticias/detalle/220191.html> [Accés el 13/09/2019]
27. Ministerio de Sanidad. “Carcedo: la prioridad de las redes ha sido la adecuada asistencia a los afectados y la contención del brote originado en Andalucía”. Nota de prensa de data 05/09/2019. Disponible a: <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/Paginas/2019/050919-listeria.aspx> [Accés el 10/09/2019]
28. Eva Saiz. Los afectados por listeriosis buscan la vía penal para reclamar a Magrudis. El País. Article publicat en data 01/09/2019. Disponible a: https://elpais.com/sociedad/2019/08/31/actualidad/1567270863_585051.html [Accés el 10/09/2019]
29. Julia Camacho. Todas las trampas de Magrudis. El Periódico. Article publicat el 25/09/2019. Disponible a: <https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20190925/trampas-magrudis-empresa-foco-listeria-7651092> [Accés el 25/09/2019]
30. AESAN. Alerta alimentaria por *Listeria monocytogenes* en carne mechada “Sabores de Paterna”. Comunicat de data 06/09/2019. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Alerta_Listeria.htm [Accés el 13/09/2019]
31. AESAN. Alerta alimentaria por *Listeria monocytogenes* en productos de la marca “La Montanera del Sur”. Comunicat de data 12/09/2019. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/Alerta_montanera.htm [Accés el 13/09/2019]

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



Francesc X. Vergés i Codinachs

(Torelló (1881-1927))

El personatge. Membre il·lustre d'una família de farmacèutics de Torelló (Osona) que comprèn el pare, Ignasi Vergés i Torrents (1847-c. 1904), que establí l'oficina l'any 1879, el germà Agustí (1899-1983), que el succeí, i també néts i d'altres descendents. Escollit alcalde de Torelló, l'any 1912, va elaborar un pensament propi sobre l'organització dels ajuntaments. Va compaginar l'activitat professional i la política, va col·laborar en revistes literàries de Barcelona i va desplegar una enorme vitalitat cultural com a adscrit al catalanisme conservador de l'època. Va mantenir relació epistolar amb personatges com mossèn Antoni Maria Alcover, Joan Maragall, Enric Prat de la Riba, els arquitectes Pericas i Coll, els diputats a Corts per la comarca, Bosch i Pericas o el bisbe Torras i Bages, entre altres). Va ser soci i president de societats locals, impulsor de les festes verdaguerianes que se celebraven cada any en honor de mossèn Jacint Verdaguer i de la Lliga del Bon Mot. Morí el 14 de juny de l'any 1927, als 45 anys, per problemes respiratoris. Tingué un funeral multitudinari.

El farmacèutic. Llicenciat el 1904 a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, reformà l'oficina paterna a l'estil modernista, edifici que encara es conserva (catalogada en el Patrimoni Històric i Arquitectònic local), amb forjat ornamental atribuït a l'arquitecte J.M. Pericas. Atent al progrés científic i tècnic i a la innovació en l'àmbit de la professió farmacèutica, tant en la creació de noves especialitats com en el màrqueting i la publicitat d'aquests productes, poc desenvolupat encara el primer decenni del s. XX (amb un ús pràcticament exclusiu de la llengua catalana en la publicitat farmacèutica, si més no en la dècada de 1920 i 1939) que s'inscriurà en els corrents artístics i artesans del moment, en sintonia amb les inquietuds artístiques, socials o el compromís polític.

La innovació. Creador d'especialitats que, des de la farmàcia local obtenen un èxit destacable. Destaquen: a) *Emulsió Vergés* (preparat reconstituent d'oli de fetge de bacallà) produït i dispensat a la mateixa oficina i comercialitzat a gran escala a partir de 1906, adoptada el 1907 pel primer dispensari antituberculosos de Catalunya, amb una forta aposta publicitària mitjançant la tècnica del dibuix en diversos tipus de material publicitari imprès (targetes policromades, calendaris, etc.) repartits a la farmàcia i que anaven adreçats a metges i farmacèutics i b) *Cafeinol Vergés* (de l'any 1916, en el context de la introducció d'analgèsics preparats a base d'acid acetilsalicílic combinat amb cafeïna i presentat com a granulat antineuràlgic, combinat amb l'efecte ansiolític, que ara coneixem, dels alcaloides de *Gelsemium* i posteriorment comercialitzat per altres laboratoris).

Per saber-ne més. Blanché, C. (2017). Professi6 i arts a la farmàcia Vergés de Torelló, Osona (1900-1936). *Rev. Soc. Catalana Hist. Farm.*, 12 (32): 9-17

C. Blanché, Farmacèutic, Catedràtic UB

Alexandre Deulofeu i Torres

(L'Armentera, 1903 – Figueres, 1978)

El personatge. Fill de farmacèutic, durant la guerra civil fou regidor i alcalde accidental de Figueres per Esquerra Republicana. En aquells anys del conflicte va desplegar una tasca important de protecció de persones i del patrimoni. El 1939 es va exiliar a Montpeller on va establir amistat amb Francesc Pujols (escriptor i filòsof) i es va dedicar als oficis més diversos. L'any 1947 tornà a Figueres. També va fer bona amistat amb Salvador Dalí.

Persona d'altíssima qualitat humana, segons R. Guardiola, "el seu temperament era extravertit i això feia molt fàcil descobrir els seus sentiments i la seva personalitat". Per a P. Teixidó era "un home complet amb un cervell dintre el qual el Creador hi va sembrar totes les llavors per demostrar en un sol home tota la seva força creadora" (*Empordà federal*, 21, 1988).

El farmacèutic. Va cursar les llicenciatures de Farmàcia, a Barcelona, i la de Ciències Químiques, a Madrid. Acabats els estudis va exercir de catedràtic a l'Institut Ramon Muntaner de la capital de l'Alt Empordà. El 1936 va regentar la farmàcia de la família a aquella ciutat mentre es recloïa a la rebotiga i al mas d'Ordís per desenvolupar la seva teoria.

La innovació. Se'l qualifica de filòsof de la història i durant anys va elaborar una teoria cíclica de l'evolució del països, plasmada en la seva gran obra inacabada (23 volums) amb el títol la *Matemàtica de la Història*, denominació atribuïda a Pujols. Aquesta teoria sosté que les civilitzacions, i també els imperis, recorren un cicle biològic (naixement, plenitud, decadència i mort) amb una precisió matemàtica. En aquest visió hi tenen una forta influència Oswald Spengler i d'Arnold J. Toynbee. Començada els anys trenta (*Catalunya i l'Europa futura*), es va acabar de concretar en la dècada dels 40. L'obra prediu la fi de la Unió Soviètica, la pèrdua de la guerra per part de Hitler, la desintegració de Iugoslàvia, la reunificació d'Alemanya o la desintegració progressiva de les grans potències europees, i també del que ell anomenava "Imperi espanyol" (2029). Val a dir que la seva teoria fou molt qüestionada pel món acadèmic de l'època (J. Vicens Vives, p. ex). Més tard, el reconeixement a la tasca feta a va anar augmentant i la importància de la seva figura començà a reivindicar-se, si bé per a molts, lamentablement, continua encara en l'oblit.

Fou autor de nombroses publicacions com ara *Europa al desnudo*, *Catalunya 32-34*, *Catalunya i l'Europa futura*, *Nacimiento, grandeza y muerte de las civilizaciones*, *Los grandes errores de la Historia*, *El Ampurdán cuna del arte románico*, *Catalunya origen de la pintura medieval*, *L'Empordà-Rosselló, bressol de la escultura romànica*, *Memòries de la revolució, de la guerra i de l'exili*, entre d'altres i va crear una editorial pròpia (Empuritana).

Per saber-ne més. A. Deulofeu (1975) *Memòries de la revolució, de la guerra i de l'exili*. Vol 1. Emporitana. Girona. Vol 2 (1974).

J. Boatella, Farmacèutic

VADEMECUM CULTURAL

El Museu del Disseny de Barcelona

M. Ramoneda, pintora i llicenciada en arts plàstiques



El Museu està situat en l'edifici de Disseny Hub, de la plaça de les Glòries, obra d'MBM arquitectes. D'estructura moderna, en forma esglaonada, enmig de dues construccions també contemporànies: la Torre Agbar i els Encants Nous, i davant de l'antiga fàbrica modernista, La Farinera, que acull el Centre Cultural del Clot.

Passat i present s'enllacen en un ampli entorn que circumda el Museu, inaugurat el 2014. D'una banda, edificacions antigues conservades i restaurades, herència històrica d'aquell barri industrial de Barcelona com la fàbrica tèxtil Can l'Aranyó, construïda entre 1872 i 1874 i avui en dia, seu de la Universitat Pompeu Fabra. De l'altra, la contemporaneïtat d'una arquitectura nova que emergeix a partir dels Jocs Olímpics de Barcelona, enormes edificis que per bellesa i per equipaments tecnològics, innovadors i sostenibles han estat

reconeguts arreu del món i han estat els destinataris de nombrosos premis internacionals com el Media-Tic, (2007-2009), un factor que ha convertit aquesta zona en una de les més emblemàtiques de la ciutat.

El Museu del Disseny de Barcelona va ser concebut amb la idea d'agrupar les diverses col·leccions sorgides al voltant del món del disseny, disseminades per diferents punts de Barcelona, per aglutinar els objectes més heterogenis: la col·lecció del Museu de les Arts Decoratives, la del Museu de Ceràmica, el Museu Tèxtil i d'Indumentària i la del Gabinet de les Arts Gràfiques de la ciutat. Ara, totes conflueixen en un sol espai preparat i pensat per albergar les més de 80.000 peces de què consta.

6000 m² dedicats a exposicions permanents de cinc anys de durada cada una amb organitzadors especialitzats i la publicació d'un catàleg propi, i també

exposicions temporals que exhibeixen assíduament un ampli ventall de temes i artistes, sobretot les últimes tendències, ja que com diu el mateix Museu: "El disseny no es pot deslligar del patrimoni del futur". El Museu també té un espai, la planta B, per organitzar activitats puntuals i una sala ubicada en el soterrani on fan tallers educatius.

Les exposicions permanents estan distribuïdes per les quatre plantes de la torre, a la 1, **DEL MÓN AL MUSEU** (disseny de producte, patrimoni cultural, mobles, llums electrodomèstics vehicles...), a la 2, **EXTRAORDINÀRIES!** (col·leccions d'arts decoratives i d'arts gràfiques [segles III-XX], ceràmica, vidre, orfebreria, rellotges, papers pintats, miniatures, cartells, *packaging*, etiquetes, mobles...), a la 3, **EL COS VESTIT** (siluetes i moda [1955-2015], indumentària contemporània i històrica, complements, teixits...), a la 4, des del juny del 2018, **DISSENYES O TREBALLS?** La nova comunicació visual (1980-2003).

El Museu del Disseny de Barcelona, té un centre de documentació amb 20.000 llibres publicats entre el segle XVI i XX, més de 3.000 títols de revistes, catàlegs, llibres de tendències, fotografia antiga i gravats de moda i també 30 arxius de diverses institucions, empreses i professionals.



2



3



4

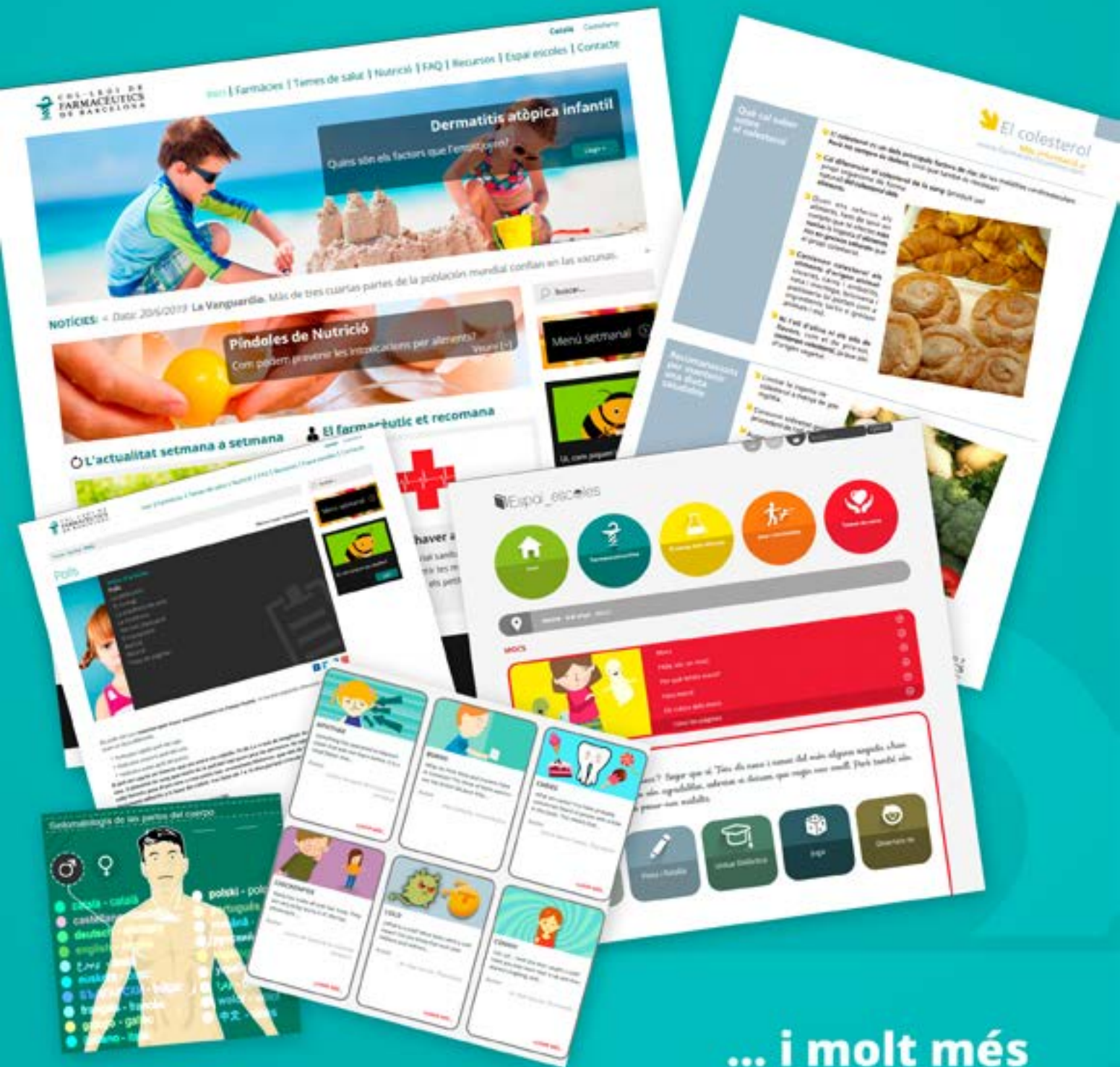
1. **Museu del Disseny de BCN.** Foto: Lourdes Jansana

2. **Expo Disseny.** Foto: Aniol Reclosa

3. **El cos vestit.** Foto: Arnau Farrés

4. **Extraordinàries.** Foto: LaFotografica

**El farmacèuticonline
sempre al teu costat
www.farmacèuticonline.com**



... i molt més