

FARMACÈUTICA
PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA
VOL. 79 N° ESPECIAL · 2021

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 79 N° ESPECIAL · 2021

ESPECIAL PREMIS I BEQUES



A
I
X
Í

V
E
U
S

L
A

T
E
V
A

F
A
R
M
À
C
I
A?

VEURE-HO MÉS CLAR
DEPÈN DE LA TEVA FORMACIÓ



Vol. 79, ESPECIAL BEQUES I PREMIS 2020

Directora i Directora Científica: M^a Rosa Ballester Vernaeda. **Comitè editorial:** Anna Bach Faig, Guillermo Bagaría de Casanova, David Conde Estévez, Laura Diego del Rio, María Perelló Casadó, Xavier Tejedor Ganduxé i Roser Vallès Fernández. **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 tercers persones.

L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

M^a Rosa Ballester

4

Beques Col·legials

LA DIETA MEDITERRÀNIA DISMINUEIX LA POSSIBILITAT DE COMENÇAR TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS CARDIOVASCULARS EN POBLACIÓ ADULTA GRAN AMB RISC CARDIOVASCULAR ELEVAT
M. Ribó-Coll i A. Hernáez

5

Premis 2020

SÍNTESIS D'UNA FAMÍLIA DE CATINONES POTENCIALMENT ACTIVES
N. Nadal-Gratacós, R. López-Arnau, X. Berzosa

13

ESTUDI DEL PAPER DE LA PROTEÏNA GQ A LA MITOFÀGIA
A. Josa

17

OPTIMITZACIÓ DE LA RESISTÈNCIA A ANTIINFECCIOSOS A LA PRÀCTICA CLÍNICA
M. Bascones

21

L'EIX MICROBIOTA-INTESTÍ-CERVELL I LA SEVA RELACIÓ AMB LA DEPRESSIÓ
I. Balasch

25



Editorial

Ma Rosa Ballester

L'aposta de l'any passat del Col·legi de Farmacèutics de dedicar un número especial a publicar les beques i els premis de la convocatòria 2019-2020, continua ben viva malgrat la situació de desgast econòmic derivat de la pandèmia que arrossegueu molts sectors, entre altres, el nostre. És per aquest motiu que en la convocatòria 2020-2021 ens hem vist obligats a reduir a tres les categories de premis: millor projecte, millor treball de fi de grau i millor article publicat a la revista Circular Farmacèutica.

Pel que fa al nombre de premis concedits en aquesta edició, hem pogut mantenir els quatre premis per als TFG, n'hem atorgat un al millor projecte i un altre al millor article publicat a la revista l'any 2019. Volem remarcar que els TFG guanyadors han estat presentats per quatre dones farmacèutiques i el projecte becat també inclou una farmacèutica investigadora en la camp de la biologia molecular.

Creiem i apostem pel talent jove i emprenedor sortit de les dues facultats de Farmàcia. Aquest any era el primer amb aportacions de TFG del grau en Farmàcia d'IQS - Blanquerna FCS (Universitat Ramon Llull) i tots els treballs que han aportat ambdues universitats han estat dignes mereixedors de premi.

Volem continuar donant veu i premiant els articles que considerem d'interès per a la professió i animem la col·laboració entre equips multidisciplinaris en benefici de la novetat científica, l'interès professional, la qualitat metodològica o la claredat en la exposició i la redacció.

En aquest número presentem una de les dues beques d'investigació amb premi de la convocatòria 2019-2020 i els quatre TFG guardonats. Des del Col·legi, felicitem tots aquells que hi heu participat. La qualitat dels projectes, els articles i els TFG avaluats ens anima a mantenir-nos en la convicció que la investigació és imprescindible per generar i difondre un coneixement que influeixi, en el cas de la nostra professió, en la qualitat de vida del pacient i de la societat.

BEQUES COL·LEGIALS

La dieta mediterrània disminueix la possibilitat de començar tractaments farmacològics cardiovasculars en població adulta gran amb risc cardiovascular elevat

M. Ribó-Coll, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Programa de doctorat en Alimentació i Nutrició, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona.

Institut de Nutrició i Seguretat Alimentària de la Universitat de Barcelona (INSA-UB). 08921 Santa Coloma de Gramenet.

S. Castro-Barquero, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona; Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

G. Cárdenas-Fuentes, ISGlobal – Campus Mar, Barcelona; Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona.

R. Moure, Big Van Ciencia, Barcelona.

M. Fitó, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona; Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

A. Hernáez, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona.

INTRODUCCIÓ

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de morbiditat i mortalitat en els països desenvolupats. Dades de l'Organització Mundial de la Salut asseguren que l'any 2015, 17,7 milions de persones van morir per aquesta causa, xifra que representa un 31% de totes les morts registrades al món¹. Un estil de vida correcte, basat en una dieta saludable i una pràctica regular d'activitat física, ha demostrat ser clau per prevenir la malaltia cardiovascular^{2,3}. Entre les dietes cardioprotectores, la mediterrània (DM) és una de les més estudiades. La DM es defineix com un model d'alimentació saludable propi dels països de la conca del Mediterrani i es caracteritza per: una ingesta notable d'oli d'oliva verge, fruita seca, fruita, verdura, llegum i cereals integrals, un consum moderat de peix, marisc i carn blanca, un consum baix de productes lactis, carn vermella i processada i la ingesta ocasional d'alcohol en forma de vi en els àpats principals².

Evidències d'alt valor científic obtingudes a estudis observacionals i assaigs clínics controlats aleatoritzats com l'estudi PREDIMED (*PRE*venición con *Di*eta *MED*iterránea) indiquen que seguir una DM fa disminuir el risc de desenvolupar diverses malalties cardiovasculars com infarts de miocardi o ictus letals i no letals en diverses poblacions^{2,4,5}. Aquests beneficis es podrien atribuir a la capacitat de la DM de millorar nombrosos factors de risc

cardiovascular⁶. Molt pocs estudis, però, han avaluat la capacitat de la DM per fer baixar l'ús de la medicació associada a les patologies cardiovasculars.

El nostre projecte de recerca becat pel Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona tracta de determinar si una intervenció continuada amb DM és capaç de reduir la necessitat de prendre medicació relacionada amb aquestes malalties en una població d'adults grans amb risc cardiovascular elevat que formaven part de l'estudi PREDIMED. En aquesta revisió comentem els primers resultats preliminars del projecte i fem una revisió bibliogràfica de totes les publicacions que han tractat el tema fins a avui.

METODOLOGIA DEL PROJECTE DE RECERCA

Població d'estudi

La nostra població d'estudi procedia de l'estudi PREDIMED. Es tractava d'un assaig multicèntric, aleatoritzat i controlat l'objectiu del qual era determinar els efectes d'una intervenció amb DM en la prevenció primària d'esdeveniments cardiovasculars en individus amb risc cardiovascular alt. Els participants elegibles eren homes d'entre 55 i 80 anys i dones de 60 a 80 anys sense malaltia cardiovascular en el moment d'incorporar-se a l'estudi, però que presentaven diabetis de tipus 2 i tres o més dels següents factors de risc cardiovascular: 1) tabaquisme, 2) hipertensió, 3) nivells alts de colesterol a lipoproteïnes de baixa densitat, 4) baixes concentracions de coleste-

rol a lipoproteïnes d'alta densitat, 5) sobrepès/obesitat i 6) antecedents familiars de malaltia coronària prematura. Una descripció detallada dels criteris d'inclusió i exclusió està disponible en publicacions anteriors^{2,5}. El protocol de l'estudi complia els principis de la Declaració d'Hèlsinki, va ser aprovat pels comitès ètics de tots els centres de reclutament i va ser registrat amb el codi Internacional d'Assaig Controlat Aleatori Estàndard ISRCTN35739639 (<http://www.isrctn.com/ISRCTN35739639>)^{2,5}. Tots els participants van donar el consentiment informat per escrit abans d'unir-se a l'estudi.

Intervenció nutricional

Els voluntaris van ser assignats a l'atzar a una d'aquestes tres intervencions (en una proporció de 1:1:1): 1) una DM enriquida amb oli d'oliva verge extra (DM-OOVE), 2) una DM enriquida amb fruita seca variada (DM-FS) i 3) una dieta de control amb consells per reduir tot el greix de la dieta.

Les intervencions de la DM promovien: 1) el consum de fruita, verdura, llegum, fruita seca variada i peix, 2) l'ús d'OOVE com a greix culinari principal, 3) una disminució de la ingesta de greixos animals, aliments ultraprocessats i begudes ensucrades, 4) la substitució de carn vermella/processada per carn d'aviram i 5) el consum d'aliments cuinats amb mètodes casolans (el tradicional "sofregit"). Els integrants del grup DM-OOVE van rebre 1 L/setmana d'oli d'oliva verge extra i els del grup DM-FS, 210 g/setmana de fruita seca variada (ametlles, avellanes i nous) a més d'una aportació addicional per cobrir les necessitats familiars i promoure el compliment de la intervenció. Entre els participants assignats al grup de control vam promoure: 1) el consum de verdura, fruita, llegum, productes lactis baixos en greix i peix magre, 2) una disminució del consum de carn vermella rica en greix i processada, greix visible en carn i sopes, peix blau, marisc enllaunat amb oli, greixos per untar i productes comercials de fleca. Més detalls de la intervenció dietètica estan disponibles en articles anteriors^{2,5}.

Esdeveniments d'interès. Debut de medicació

A les visites basals i de seguiment anual vam recollir dades de l'ús (sí/no) dels principals fàrmacs cardiovasculars i cardiometabòlics relacionats. Pel que fa

a les teràpies antihipertensives, vam registrar informació de l'ús d'inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona, antagonistes del calci, diürètics tiazides i semblants a tiazides, diürètics de la nansa, antagonistes dels receptors de mineralocorticoides, β -blocadors, α -blocadors i altres famílies antihipertensives menors. Amb relació a l'ús de fàrmacs hipolipemians, vam recollir qualsevol ús d'estatines o de fibrats. Quant a medicaments hipoglucemians vam incloure biguanides, tiazolidinedions, sulfonilurees, meglitinides, anàlegs/agonistes del pèptid similar al glucagó, inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4, inhibidors de l' α -glicosidasa i insulina. Pel que fa a agents antitrombòtics, vam aplegar informació de l'ús d'antiagregants plaquetaris (àcid acetilsalílic a dosis antiagregants, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ditazol, ticlopidina i triflusal) i inhibidors de l'epòxid reductasa de la vitamina K (warfarina i acenocumarol, també coneguts com antagonistes de la vitamina K). Finalment, vam registrar també qualsevol ús de fàrmacs antianginals com els nitrats (nitroglicerina, isosorbat mononitrat, molsidomina) i altres fàrmacs per a l'angina de pit (trimetazidina, ivabradina, ranolazina) i l'ús de glucòsids cardíacs.

Amb aquestes dades, vam definir la incidència de l'inici de l'ús de qualsevol d'aquestes teràpies entre els usuaris no tractats al començament de l'estudi que durés fins a l'última visita amb dades del voluntari⁷. Pel que fa als casos dubtosos, només vam tenir en compte resultats vàlids de qualsevol inici de medicació que persistís com a mínim al llarg de tres visites de seguiment, que durés fins a la última visita amb dades del voluntari i que no es basés en més d'una visita en què no s'informés de l'ús del medicament.

Covariables

El personal de l'estudi amb formació sanitària va registrar dades basals referides a edat, sexe, nivell educatiu, prevalença de diabetis, hipercolesterolèmia, hipertriglicèridèmia i hipertensió, pressió arterial sistòlica, índex de massa corporal i hàbit de fumar^{2,5}. Els nivells de glucosa, colesterol total i triglicèrids els van avaluar laboratoris locals en mostres de plasma en dejú nocturn recollides en començar l'estudi i emmagatzemades a -80°C fins a l'anàlisi. Vam fer una estimació de la pràctica d'activitat

física en el temps lliure (en equivalents metabòlics de tasca-minut per dia) mitjançant el qüestionari autoadministrat d'activitat física en el temps lliure de Minnesota, validat prèviament en homes i dones adults espanyols^{8,9}. Finalment, a partir d'un qüestionari de freqüència d'aliments de 137 elements també prèviament validat en població espanyola adulta¹⁰, vam calcular el consum d'alcohol (en g/dia) i la ingesta d'energia (en kcal/dia).

Anàlisis estadístiques

En primer lloc, vam avaluar si hi havia diferències en el risc d'iniciar l'ús de fàrmacs entre els participants no tractats al principi de l'estudi (i, en alguns casos, el risc d'augmentar el nombre de medicacions per a una patologia concreta dels participants medicats al començament del projecte) en les intervencions dietètiques amb DM i el grup control amb dieta baixa en greixos per models de regressió de riscos proporcionals de Cox. Vam definir el temps de seguiment com el nombre de dies entre la data d'inscripció i: 1) el punt mitjà entre l'última visita en què el participant ja no prenia la medicació i la primera en què se'n va informar¹¹, 2) 6 anys de seguiment màxim i 3) a 1 de desembre del 2010, allò que hagués passat primer. Els models de regressió els vam estratificar per sexe, lloc de reclutament i nivell d'educació (primària/secundària/superior/informació no disponible), i vam ajustar per edat (continu), diabetis (sí/no), hipercolesterolèmia (sí/no), hipertrigliceridèmia (sí/no), hipertensió (sí/no), consum de tabac (actual/anterior/mai), índex de massa corporal (continu), ingesta d'alcohol (continu), activitat física en temps lliure (continu) i dos *propensity scores* destinats a corregir les desviacions teòriques al procés d'aleatorització (calculats a partir de 30 variables basals)². Per evitar sobreajustar les nostres anàlisis, hem substituït les covariables següents en els models: "diabetis" per als nivells de glucosa en dejú a les anàlisis en començar d'ús de medicació hipoglucemiant, "hipertensió" per pressió arterial sistòlica a les anàlisis de l'inici d'ús de medicació antihipertensiva, "hipercolesterolèmia" per als nivells de colesterol total de les anàlisis del començament d'estatines, i "hipertrigliceridèmia" per a les concentracions de triglicèrids en les anàlisis a l'inici d'ús de fibrats. En tots els casos, hem utilitzat estimadors sòlids de variància² i hem aplicat els

models Cox mitjançant el paquet "survival" amb R Software¹².

STATE-OF-THE-ART I RESULTATS PRELIMINARS DEL PROJECTE

La dieta mediterrània i l'ús d'antihipertensius

La hipertensió arterial és un dels factors de risc més destacats en les malalties cardiovasculars (el *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* estima que, aproximadament, 7,1 milions de morts a l'any són atribuïbles a la hipertensió¹³). L'estudi elaborat per Toledo E et al. en el context de l'estudi PREDIMED va demostrar que les dues intervencions amb DM (DM-OOVE i DM-FS) van reduir significativament els valors de pressió arterial diastòlica amb relació al grup control¹⁴. Un altre sub-estudi de Doménech M et al. va observar que les dues intervencions amb DM també havien reduït la pressió arterial mesurada de forma ambulatoria 24 hores¹⁵. Aquests efectes s'han confirmat en meta-anàlisis d'estudis observacionals¹⁶ i d'assaigs clínics¹⁷. Amb relació als mecanismes relacionats amb la funció endotelial (íntimament relacionats amb la tensió arterial), la intervenció amb DM-OOVE la vam associar a nivells més alts de metabòlits de l'òxid nítric (potencialment deguts a una millor producció o alliberació d'aquesta substància de les cèl·lules endotelials, principal responsable del fenomen de vasodilatació) i la intervenció amb DM-FS va ser associada a menors nivells d'endotelina-1 (un biomarcador relacionat amb dany a la barrera endotelial)¹⁸.

Era esperable, doncs, que seguir una DM pogués estar relacionat amb una necessitat menor de prendre medicació antihipertensiva. Les nostres dades preliminars suggereixen que, si analitzem de forma conjunta les dues intervencions amb DM, aquestes s'associen amb una reducció del risc de debutar medicació antihipertensiva (en un model només ajustat per edat, sexe i centre de reclutament). La intervenció amb DM-OOVE també s'associa a un risc menor d'incrementar el nombre de medicacions antihipertensives als participants medicats amb dos tractaments hipotensors al començament de l'estudi. Aquestes dades concorden amb evidències prèvies que indiquen que les modificacions en l'estil de vida

relacionades amb millores dels nivells de pressió arterial també comporten una necessitat de medicació antihipertensiva menor. Per exemple, un estudi previ ha demostrat els efectes beneficiosos del consum d'oli d'oliva verge sobre la necessitat de medicaments antihipertensius¹⁹. D'altra banda, el consum d'aliments rics en fibra com cereals integrals s'ha associat a una reducció de la necessitat de medicaments antihipertensius i a una millora de la pressió arterial en comparació amb cereals refinats²⁰. Finalment, amb relació a altres modificacions beneficioses de l'estil de vida, un estudi de cohorts en població general escandinava també ha informat que la pràctica de nivells elevats d'activitat física estan relacionats amb un menor risc d'haver de començar a prendre medicaments antihipertensius²¹.

La dieta mediterrània i l'ús de medicacions hipolipemiantes

L'estudi PREDIMED ha mostrat que fer una intervenció amb DM tres mesos, augmenta els nivells de colesterol en lipoproteïnes d'alta densitat i disminueix els nivells de triglicèrids²². Una metaanàlisi d'assaigs clínics aleatoritzats controlats amb dietes de tipus mediterrani va confirmar aquest efecte²³. Més enllà dels efectes sobre la quantitat de lípids a circulació, la intervenció amb DM-OOVE també s'ha relacionat amb millores en les propietats funcionals de les lipoproteïnes d'alta densitat²⁴ i amb una menor aterogenicidad de les lipoproteïnes de baixa densitat²⁵⁻²⁷, dada que suggereix un benefici qualitatiu i quantitatiu sobre el metabolisme de lipoproteïnes.

Novament, aquestes evidències portarien a pensar que seguir una DM hauria de disminuir la necessitat d'utilitzar medicacions hipolipemiantes, especialment aquelles destinades a reduir les concentracions de triglicèrids. Els nostres resultats preliminars suggereixen que seguir qualsevol de les dues intervencions amb DM fa baixar el risc de debutar en l'ús de fibrats, mentre que no afecta la necessitat d'estatines en la nostra població. Amb relació a aquest tema, hi ha estudis centrats en la possible sinèrgia entre la dieta mediterrània i alguns dels components que inclou (p. e. l'oli d'oliva) a efectes de les estatines. Fer una dieta de tipus mediterrani modificada, rica en àcids grassos poliinsaturats omega-3, va potenciar eficaç-

ment l'efecte hipocolesterolemiant de la simvastatina i va contrarestar l'efecte elevador de la insulina en dejú associat a aquest fàrmac, sense afectar els nivells circulants d'antioxidants com el β -carotè i l'ubiquinol-10 (tot i que l'efecte de la simvastatina va ser tres vegades superior al del tractament dietètic)²⁸. Un altre estudi d'intervenció amb una dieta rica en oli d'oliva ha demostrat ser capaç de millorar els efectes hipolipemiantes de la simvastatina amb una dieta rica en oli de gira-sol en homes amb un risc cardiovascular alt²⁹. Finalment, un altre estudi destaca l'efecte additiu entre el tractament hipocolesterolemiant amb estatines i seguir una DM amb el risc de desenvolupar el primer episodi de malaltia cardiovascular en adults sense historial d'aquest tipus de patologia³⁰.

La dieta mediterrània i l'ús d'antidiabètics

La diabetis de tipus 2 és una de les principals causes de pèrdua d'anys de vida saludables³¹ que té greus conseqüències econòmiques en el cost del tractament³² i està molt relacionada amb un risc cardiovascular superior³³. Canvis en l'estil de vida com fer una dieta equilibrada, deixar de fumar i estar físicament actiu, prevenen l'aparició i ajuden a controlar la malaltia^{34,35}. Seguir una DM s'ha relacionat amb un desenvolupament menor de la diabetis de tipus 2 en individus amb alteracions del metabolisme de la glucosa en estudis observacionals³⁶ i aquesta associació s'ha confirmat a l'estudi PREDIMED^{37,38}. En el marc d'aquest estudi, la DM també ha demostrat reduir el risc de desenvolupar complicacions vasculars als pacients amb diabetis com la retinopatia³⁹. A més, una metaanàlisi d'estudis d'intervenció ha evidenciat que seguir una DM, millora nombrosos factors de risc relacionats amb la patologia (disminueix els nivells de glucosa en dejú, les concentracions d'insulina en sang i els nivells de hemoglobina glicosilada i augmenta la sensibilitat a l'acció de la insulina segons l'índex HOMA-IR)²³. D'acord amb una metaanàlisi d'estudis observacionals, seguir una DM també va associat a una incidència i una mortalitat menors per malalties cardiovasculars en pacients amb diabetis de tipus 2⁴⁰.

Amb relació a l'ús de medicació antidiabètica, seguir una DM ha demostrat reduir el risc de començar a prendre medicaments per reduir la glucosa en pacients dia-

bètics no tractats en el marc de l'estudi PREDIMED⁷. Altres estudis d'intervenció amb un patró dietètic similar a la DM combinat amb una reducció de la ingesta d'hidrats de carboni també han evidenciat un retard en la necessitat de medicació antidiabètica i una freqüència de remissió de la patologia superior^{41,42}, i canvis més favorables en el control glucèmic i en els factors de risc coronari⁴². Els nostres resultats preliminars suggereixen que seguir una DM també va associat a un risc menor d'haver d'augmentar el nombre de medicacions antidiabètiques en aquells voluntaris tractats amb un fàrmac hipoglucemiant en començar l'estudi. Per tant, la DM sembla una bona estratègia preventiva per disminuir la necessitat d'utilitzar medicaments hipoglucemiants en diferents tipus de pacients amb diabetis de tipus 2.

La dieta mediterrània i l'ús d'antitrombòtics

Com ja hem explicat, es creu que la DM exerceix beneficis cardiovascular mitjançant la millora del metabolisme de la glucosa, la funció endotelial, l'estrès oxidatiu i la inflamació de baix grau⁶. Se sap poc, però, dels efectes d'aquest patró dietètic sobre la trombosi. De moment sabem que la DM s'ha relacionat amb millores en: els biomarcadors d'aterotrombosi com el fibrinogen, els àcids grassos lliures en circulació o les funcions antitrombòtiques de les lipoproteïnes d'alta densitat⁴³, la funció plaquetària⁴⁴, el recompte de plaquetes⁴⁵ i els nivells circulants de microvesícules protrombòtiques⁴⁶. Tot i així, cap assaig d'intervenció no ha avaluat els efectes d'un patró dietètic saludable com la DM en resultats més clínics relacionats amb la trombosi com ara la iniciació d'ús de medicaments antitrombòtics. Una reducció del risc de començar teràpia amb antagonistes de la vitamina K podria ser deguda a una disminució de la incidència de patologies per a les quals són el tractament d'elecció com la trombosi venosa profunda⁴⁷. A més, una disminució de l'ús de fàrmacs antiplaquetaris podria estar relacionada amb una reducció de la presència d'individus amb lesions ateroscleròtiques greus⁴⁸.

Els nostres resultats preliminars suggereixen que fer la intervenció amb DM-OOVE redueix el risc de debutar en l'ús d'antagonistes de la vitamina K. Aquests medicaments són una de les estratègies farmacològiques bàsi-

ques contra la fibril·lació auricular, el tromboembolisme venós i les respostes trombòtiques posteriors a intervencions quirúrgiques⁴⁷, de manera que les nostres troballes suggereixen un benefici en un esdeveniment íntimament relacionat amb la incidència de malalties que tenen a veure amb la trombosi. Pocs altres estudis basats en modificacions de l'estil de vida han mostrat possibles efectes protectors sobre l'ús de medicació antitrombòtica. Només un estudi que va investigar la influència de l'activitat física regular sobre la resposta a la warfarina va suggerir que aquesta anava associada a menors complicacions derivades de l'ús (risc d'hemorràgia menor)⁴⁹.

Limitacions del projecte

En principi, aquestes anàlisis s'han de considerar exploratòries. El nostre projecte té algunes limitacions. En primer lloc, els debuts d'ús de fàrmacs no eren un punt final predeterminat en el protocol de l'estudi PREDIMED. En segon lloc, els participants PREDIMED són individus grans amb un risc cardiovascular elevat, en conseqüència, les nostres conclusions no es poden generalitzar a altres poblacions. En tercer lloc, les intervencions amb DM es van basar en modificacions modestes de la dieta, aplicables a la vida real, i la dieta control va ser una intervenció protectora baixa en greixos. Aquest aspecte limitava substancialment les diferències detectables entre grups i explica la manca d'efectes significatius en alguns esdeveniments. En quart lloc, només vam poder recopilar informació categòrica sobre l'ús/no ús en cada visita de l'estudi i no vam poder estudiar canvis en la dosi prescrita o consumida. Finalment, algunes de les nostres covariables es van basar en dades autoinformades com l'activitat física en el temps lliure i el consum d'alcohol, la qual cosa pot implicar una confusió residual.

CONCLUSIONS

Les evidències prèvies i les nostres dades indiquen que seguir una DM millora els factors de risc cardiovascular i suggereixen que aquest patró dietètic va associat a una reducció en el risc de començar a ser usuari de medicació per malalties cardiovasculars. Així, reforcem la idea que la DM és un patró alimentari útil en la prevenció de la malaltia cardiometabòlica en persones grans amb un risc cardiovascular elevat.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí J V, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29897866>
- Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, Kaur A, Claire B, Smith F, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P, Friedemann Smith C, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/content/5/9/e002495/DC1/embed/>
- Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124:779–798. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30817261>
- Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, Warnberg J, Aros F, Ruiz-Gutiérrez V, Lamuela-Raventós RM, Lapetra J, Muñoz MA, Martínez JA, Saez G, Serra-Majem L, Pinto X, Mitjavila MT, Tur JA, Portillo MP, Estruch R. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*. 2012;41:377–385. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172932>
- Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:50–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940230>
- Basterra-Gortari FJ, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Babio N, Sorlí J V, Fitó M, Ros E, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Estruch R, Serra-Majem L, Pinto X, González JL, Bulló M, Castañer O, Alonso-Gómez A, Forga L, Arós F. Effects of a Mediterranean eating plan on the need for glucose-lowering medications in participants with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the PREDIMED trial. *Diabetes Care*. 2019;42:1390–1397. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31182491>
- Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Men. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1197–1209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209878>
- Elosua R, García M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431–1437. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949009>
- Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Pérez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010;103:1808–1816.
- Stringhini S, Zaninotto P, Kumari M, Kivimäki M, Batty GD. Lifecourse socioeconomic status and type 2 diabetes: the role of chronic inflammation in the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci Rep*. 2016 [cited 2020 Jun 11];6:24780. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep24780>
- Therneau TM. Package “survival”: Survival Analysis. 2018. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/survival.pdf>
- Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
- Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventós RM, Saez G, Bulló M, Ruiz-Gutiérrez V, Martínez-González MA. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:207. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3849640&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Lamuela-Raventós R-M, Toledo E, Estruch R, Coca A, Ros E. Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids. *Hypertension*. 2014;64:69–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799608>
- Kastorini C-MM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299–1313. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392646>
- Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Educ Behav*. 2016 [cited 2020 May 6];48:42–53.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483006>
- Storniolo CE, Casillas R, Bulló M, Castañer O, Ros E, Sáez GT, Toledo E, Estruch R, Ruiz-Gutiérrez V, Fitó M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Mitjavila MT, Moreno JJ. A Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts improves endothelial markers involved in blood pressure control in hypertensive women. *Eur J Nutr*. 2017;56:89–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-015-1060-5>
- Ferrara LA, Raimondi AS, D'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 2000;160:837–842. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737284>
- Pins JJ, Geleva D, Keenan JM, Frazel C, O'Connor PJ, Cherney LM. Do whole-grain oat cereals reduce the need for antihypertensive medications and improve blood pressure control? *J Fam Pract*. 2002;51:353–359.
- Barengo NC, Hu G, Kastarinen M, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for antihypertensive drug treatment in 25–64-year-old populations in Eastern and south-western Finland. *J Hypertens*. 2005;23:293–299.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E, PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818923>
- Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018 [cited 2020 Jul 29];72:30–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488692>
- Hernáez A, Castañer O, Elosua R, Pinto X, Estruch RR, Salas-Salvadó J, Corella D, Aros F, Serra-Majem L, Fiol M, Ortega-Calvo M, Ros E, Martínez-González MA, de la Torre R, López-Sabater MC, Fitó M, Hernáez Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch RR, Salas-Salvadó J, Corella D, Arós F, Serra-Majem L, Fiol M, Ortega-Calvo M, Ros E, Martínez-González MA, de la Torre R, López-Sabater MC, Fitó M. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135:633–643. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193797>
- Hernáez Á, Castañer O, Goday A, Ros E, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Arós F, Serra-Majem L, Martínez-González MA, Fiol M, Lapetra J, de la Torre R, López-Sabater MCC, Fitó M. The Me-

- diterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61:1601015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28371298>
26. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F, Cabezas C, López-Sabater MDC, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solà R, Covas M-I. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1195–1203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563030>
 27. Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Martínez-Gonzalez MA, Arós F, Vila J, Corella D, Díaz O, Sáez G, de la Torre R, Mitjavila M-T, Muñoz MA, Lamuela-Raventós R-M, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Gómez-Gracia E, Lapetra J, Ros E, Serra-Majem L, Covas M-I. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: a randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:543–550. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574190>
 28. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Rönnemaa T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2002;287:598–605.
 29. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Gutiérrez-García O, Carbajal A. Olive oil-diet improves the simvastatin effects with respect to sunflower oil-diet in men with increased cardiovascular risk. A preliminary study. *Nutr Hosp*. 2009;24:333–339.
 30. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Georgiopoulos GA, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Skoumas I, Ntertimani M, Laskaris A, Papadimitriou L, Tousoulis D, Stefanadis C, the ATTICA Study group. Adherence to Mediterranean Diet Offers an Additive Protection Over the Use of Statin Therapy: Results from the ATTICA Study (2002-2012). *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13:778–787.
 31. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Sattar N, Rutter MK, Ashcroft DM. Life expectancy and cause-specific mortality in type 2 diabetes: A population-based cohort study quantifying relationships in ethnic subgroups. *Diabetes Care*. 2017;40:338–345.
 32. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41:2669–2701. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dci18-0033>
 33. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing Cardiovascular Disease and Diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1697–1699. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc06-9911>
 34. Milicevic Z, Raz I, Beattie SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E, Kowalska I, Galic E, Tan M, Hanefeld M. Natural History of Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: Role of hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31:S155–S160. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc08-s240>
 35. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:S120–S143. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357208/>
 36. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2015;18:1292–1299. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145972>
 37. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34:14–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929998>
 38. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí J V, Martínez-González MA. Prevention of diabetes with mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573661>
 39. Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Amor AJ, Fitó M, Estruch R, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Basora J, Basterra-Gortari FJ, Zanon-Moreno V, Muñoz MA, Salas-Salvadó J, PREDIMED Study Investigators. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2015;38:2134–2141. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370380>
 40. Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Vigiulouk E, Khan T, Kendall CWC, Kahleova H, Rahelić D, Sievenpiper JL, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:1207–1227. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676058/>
 41. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1824–1830. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722497>
 42. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Cieriello A, Giugliano D. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:306–314.
 43. Hernández Á, Castañer O, Tresserra-Rimbau A, Pintó X, Fitó M, Casas R, Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Lapetra J, Gómez-Gracia E, Arós F, Fiol M, Serra-Majem L, Ros E, Estruch R. Mediterranean Diet and Atherothrombosis Biomarkers: A Randomized Controlled Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2020;e2000350. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918853/>
 44. Pignatelli P, Pastori D, Farcomeni A, Nocella C, Bartimoccia S, Vicario T, Bucci T, Carnevale R, Violi F. Mediterranean diet reduces thromboxane A2 production in atrial fibrillation patients. *Clin Nutr*. 2015;34:899–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288566/>
 45. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Donati MB, Cerletti C, Iacoviello L, de Gaetano G, Moli-sani Project Investigators. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood*. 2014;123:3037–3044. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687087>
 46. Chiva-Blanch G, Sala-Vila A, Crespo J, Ros E, Estruch R, Badimon L. The Mediterranean diet decreases prothrombotic microvesicle release in asymptomatic individuals at high cardiovascular risk. *Clin Nutr*. 2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147198/>
 47. Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen S, Lip GYH, Morais J, Rasmussen L, Siegbahn A, Verheugt FWA, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thromb Haemost*. 2013;110:1087–1107. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH13-06-0443>
 48. Sibbing D, Angiolillo DJ, Huber K. Antithrombotic therapy for acute coronary syndrome: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017;117:1240–1248. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH16-12-0963>
 49. Shendre A, Beasley TM, Brown TM, Hill CE, Arnett DK, Limdi NA. Influence of regular physical activity on warfarin dose and risk of hemorrhagic complications. *Pharmacotherapy*. 2014;34:545–554.

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.
- L'autor ha de declarar qualsevol conflicte d'interès que pugui ser rellevant per l'article. La declaració de conflicte d'interès s'entén sempre com una situació de conflicte potencial que integra conflictes econòmics, professionals, acadèmics i inclús personals en la presentació, revisió i publicació del treball.
- Els articles d'aquesta publicació estan subjectes a poder ser compartits a través de les xarxes socials del COFB.
- 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 deu folis, lletra de mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer-hi constar les dades següents:

Pàgina primera

- Títol del treball
- Un màxim de 5 paraules clau que reflecteixen el contingut de l'article i serveixen per determinar el tema del document.
- 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 galerades 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 (https://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-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 d'un llibre.** Autor/s del capítol. Títol del capítol. A: Director/Coordinador/Editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació: Editorial; any. pàgina inicial-final del capítol. Exemple: Mehta SJ. Dolor abdominal. A: Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
 - **Article a internet.** Autor o autors. Títol de l'article. Nom de la revista [Internet] any [data de consulta]; volum (número): pàgina inicial-final Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [Internet] 2003 [consultat 14 de gener de 2021]; 26 (3):405-422. Disponible a: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/5079>
 - **Part d'un lloc web.** Títol de la pàgina [Internet]. Lloc de publicació: Editor; Data de publicació [data d'actualització; data de consulta]. Títol de la secció [nombre de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [Internet]. Chicago: The Association; c1995-2021 [consultat 14 de gener de 2021]. Council on Ethical & Judicial Affairs (CEJA); [aprox. 3 pantalles]. Disponible a: <https://www.ama-assn.org/councils/council-ethical-judicial-affairs>

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

- Els treballs tramesos als autors per revisar les galerades 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

Premis 2020

Síntesi d'una família de catinones potencialment actives

N. Nadal-Gratacós, Grup de Química Farmacèutica (GQF), IQS School of Engineering, Universitat Ramon Llull, Barcelona.

R. López-Arnau, Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica, Secció Farmacologia i Institut de Biomedicina (IBUB), Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

X. Berzosa, Grup de Química Farmacèutica (GQF), IQS School of Engineering, Universitat Ramon Llull, Barcelona.

Introducció

Les noves substàncies psicoactives (NSP) són anàlegs de drogues d'abús que no controlen ni la Convenció Única d'Estupefaents de 1961 ni el Conveni sobre Substàncies Psicotròpiques de 1971¹. Podem dir, doncs, que les NSP són drogues dissenyades amb l'objectiu de mimetitzar l'efecte d'altres drogues considerades il·lícites.

Des d'un punt de vista farmacològic, aquesta similitud s'aconsegueix mitjançant petites modificacions estructurals de les drogues d'abús de manera que s'obtingui una estructura química similar a la droga de referència, operació que permet mantenir els efectes psicoactius i, alhora, per les mateixes modificacions estructurals aplicades, evadir la llei.

La irrupció de les NSP en el mercat il·lícit representa un repte per a la salut pública perquè augmenta la diversitat química del producte a un ritme sense precedents. Es calcula que aproximadament un 70% de totes les NSP reportades a Europa han aparegut en els darrers cinc anys². La principal preocupació són els riscos de salut que porten associats. Alguns dels efectes secundaris més coneguts van des d'episodis de psicosis aguda fins a convulsions i agitació.

La situació legal de les NSP pot variar d'un país a un altre ja que la Convenció Internacional de Control de Drogues no les inclou en les seves llistes. Fins al 2019, més de 60 països havien adoptat respostes legals per controlar-les. 23 dels 30 països analitzats per la UNODC han tingut problemes per dictar lleis per controlar NSP ja que, segons comenten, un cop controlada una

NSP, aviat és substituïda per una nova substància no controlada en el mercat il·lícit³.

Al desembre del 2019, a la United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), "Early Warning Advisory" (EWA), hi havia 950 NSP, la majoria estimulants, denunciades per governs, laboratoris i altres organitzacions. El percentatge d'aparició d'NSP segons l'efecte que tenen es pot veure a la figura 1.

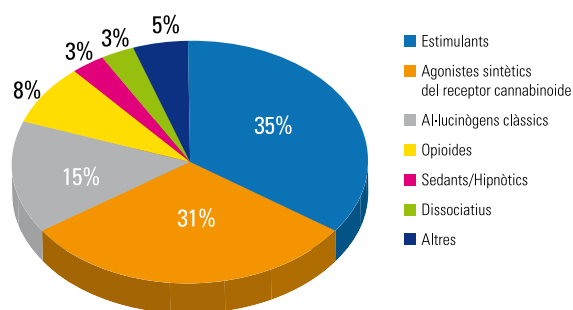
Amb la disminució de la disponibilitat dels reactius químics utilitzats per a la síntesi de metamfetamina i 3,4-metilendioximetamfetamina (MDMA), més coneguda com a èxtasi, hi ha hagut un augment important en l'aparició d'una nova generació de drogues sintètiques al mercat il·lícit conegudes com a catinones. Les catinones són anàlegs β -ce-

tònics de l'amfetamina, com podem veure a la figura 2.

Les catinones sintètiques, conegudes també com a sals de bany, són derivats de la catinona, que és el principal compost psicoactiu de la planta khat (*Catha edulis*). Juntament amb els cannabinoides sintètics,

“ Les NSP són drogues dissenyades amb l'objectiu de mimetitzar l'efecte d'altres drogues considerades il·lícites. ”

Figura 1. Percentatge d'aparició de NSP segons efecte (2019)



Font: United Nations Office on Drugs and Crime, Early Warning Advisory on NPS, 2019.
Anàlisi de l'efecte farmacològic fet a 950 NSP reportades a l'EWA fins al desembre 2019.

representen més dels dos terços de les NSP disponibles al mercat il·lícit. Algunes de les catinones sintètiques més conegudes són la mefedrona, la metilona o l'MDPV.

En estudis anteriors, les catinones sintètiques han mostrat efectes similars als de l'amfetamina⁴. Normalment, les catinones són esnifades, ingerides o injectades i els efectes duren aproximadament entre dues i quatre hores. Els efectes en el cos depenen del pes de la persona, la quantitat administrada, la coadministració amb altres substàncies, la potència de la droga i la tolerància de l'individu. Algun dels efectes descrits són visió borrosa, sensació de felicitat, plaer, mareig, suor, pèrdua de memòria, reducció de la gana, sequedat de boca, tensió muscular i fatiga. A dosis més elevades també poden provocar ansietat, paranoia, dolor al pit, tremolors, convulsions, taquicàrdia, hipertèrmia i comportaments violents que poden induir al suïcidi o a l'homicidi.

Les catinones sintètiques són estimulants. El mecanisme d'acció consisteix en alterar el funciona-

ment correcte de les proteïnes transportadores de membrana que s'expressen en cèl·lules nervioses que sintetitzen els neurotransmissors monoaminèrgics dopamina (DA), norepinefrina (NE) i serotonina (5-HT). Els transportadors de monoamina permeten la captació de neurotransmissors ja que afavoreixen la translocació de la dopamina, la serotonina i la norepinefrina alliberades prèviament des de l'espai extracel·lular fins al citoplasma neuronal. Moltes d'aquestes catinones sintètiques augmenten les concentracions de monoamina extracel·lulars al cervell, acció que millora la senyalització de monoamina de cèl·lula a cèl·lula, tot i que, segons el tipus de catinona, aquest mecanisme es produeix de forma lleugerament diferent. Poden actuar com a "amphetamine-like substrates", és a dir, com a alliberadores de neurotransmissors de monoamina intracel·lular o com a "cocaine-like blockers" i impedir la recaptació dels mencionats neurotransmissors⁵. Figura 3

Tal com veiem en aquesta figura, les modificacions estructurals més comunes de les catinones sintètiques es produeixen principalment en tres punts: grup amino-terminal (R_1 , R_2), mida de la cadena alifàtica (R_3) i presència de substituents a l'anell aromàtic (R_4).

L'objectiu d'aquest treball de fi de grau és sintetitzar tres catinones sintètiques amb la mateixa mida de cadena alifàtica i substituents a l'anell, però amb diferents

“Es calcula que aproximadament un 70% de totes les NSP reportades a Europa han aparegut en els darrers cinc anys

Figura 2. Estructura química de la molècula d'amfetamina (1) i la catinona (2).

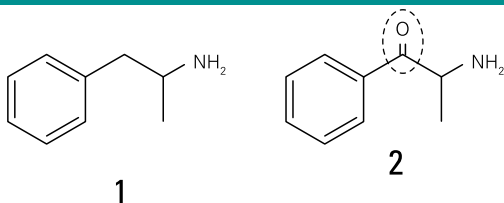
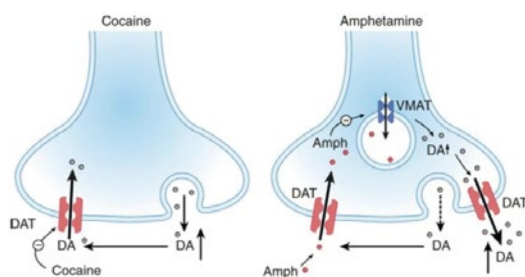


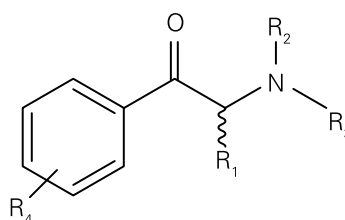
Figura 3. Figura del mecanisme d'acció de la cocaïna i l'amfetamina.



Source: Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor: Basic & Clinical Pharmacology, 13th Ed. www.accesspharmacy.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

La cocaïna inhibeix el transportador de dopamina (DAT), mentre que l'amfetamina és un substrat del DAT, que significa que inhibeix competitiu el DAT. Un cop a dins la cèl·lula interfereix amb el transportador vesicular de monoamines (VMAT) i com a conseqüència es produeix l'alliberació dels mencionats neurotransmissors intracel·lulars per acció inversa.

Figura 4. Fórmula de Markush de les catinones sintètiques



amines, per tal de, posteriorment, estudiar l'efecte del grup amino en les catinones sintètiques. Aquestes catinones han estat seleccionades per la similitud que

Les modificacions estructurals més comunes de les catinones sintètiques es produeixen principalment en tres punts: grup aminoterminal (R1, R2), mida de la cadena alifàtica (R3) i presència de substituents a l'anell aromàtic (R4). ”

tenen amb dues catinones sintètiques presents al mercat il·legal de drogues que en estudi previs ja han demostrat un efecte psicoestimulant i de recompensa potent. Posteriorment, les catinones sintetitzades s'enviaran a la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

de la Universitat de Barcelona, on se n'estudiaran els efectes in vivo i in vitro.

Química

La síntesi de catinones sintètiques s'ha fet al Laboratori de Síntesi del Grup de Química Farmacèutica de l'IQS seguint els procediments descrits per Meltzer et al.⁶, amb modificacions menors.

Els arilnitrils han estat sotmesos a reacció amb un reactiu de Grignard, seguida d'hidròlisi àcida per sintetitzar l'intermedi cetònic. S'ha estudiat com afecta la presència d'aigua a causa de les sospites d'hidròlisi del magnesià. A continuació, s'ha fet una bromació en alfa de carbonil mitjançant l'adició de brom. Diferents condi-

cions de reacció han estat estudiades per aconseguir la menor formació d'impureses possible. Les bromocetonos sintetitzades han estat posteriorment sotmeses a reacció amb l'amina corresponent per tal d'aconseguir la catinona d'interès, la qual es recristalitza i s'obté en forma de clorhidrat.

Tant els intermedis com els productes finals han estat caracteritzats mitjançant diferents tècniques espectroscòpiques tals com H1-NMR, C13-NMR, COSY, HSQC, IR i MS.

Conclusions

Les NSP són cada vegada més freqüents en el mercat il·lícit i les catinones sintètiques són una de les substàncies més comunament trobades.

S'han sintetitzat tres catinones sintètiques, que posteriorment s'han enviat a la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona perquè n'estudiïn els efectes in vivo i in vitro. A més, es proporciona informació de noves catinones sintètiques que poden aparèixer com a noves generacions d'NSP en un futur no molt llunyà i es preté trobar una relació entre la importància del volum, la lipofilicitat i l'impediment estèric del grup amino, amb els efectes d'aquestes substàncies.

Així, doncs, l'estudi de les catinones sintètiques mencionades permetrà entendre millor com aquestes modificacions estructurals influeixen en l'activitat dels transportadors de monoamina i en l'efecte psicoestimulant i de recompensa.

L'estudi de derivats de noves catinones sintètiques és i serà una eina molt valorable perquè els científics puguin identificar l'efecte de les noves drogues sintètiques en el mercat il·lícit.

BIBLIOGRAFIA

1. United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. New York, 30 March 1961. In New York; 1961. Available from: https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf
2. Informe Europeo sobre Drogas, EMCDDA. Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y Novedades [Internet]. Emcdda. 2019 [cited 2019 Sep 13]. 98 p. Available from: www.emcdda.europa.eu
3. United Nations Office on Drugs and Crime. Understanding the synthetic drug market :the NPS factor. GLOBAL SMART UPDATE. Volume 19. 2018. Available from: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_Smart_Update_2018_Vol.19.pdf
4. López-arnau R, Mart.nez-clemente J, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J. Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives : butylone, mephedrone and methylone. British Journal of Pharmacology. 2012;407–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22509960>
5. Baumann MH, Walters HM, Niello M, Sitte HH. Neuropharmacology of Synthetic Cathinones. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30406443>
6. Meltzer PC, Butler D, Deschamps JR, Madras BK. 1- (4-Methylphenyl) -2-pyrrolidin-1-ylpentan-1-one (Pyrovalerone) Analogues : A Promising Class of Monoamine UptakeInhibitors. J Med Chem. 2006; 49:1420–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16480278>

A
I
X
Í

V
E
U
S

L
A

T
E
V
A

F
A
R
M
À
C
I
A
?

VEURE-HO MÉS CLAR
DEPÈN DE LA TEVA FORMACIÓ

Premis 2020

Estudi del paper de la proteïna Gq en la mitofàgia

A. Josa, Institut de Biologia Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC). Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.

Introducció

Les mitocòndries tenen un paper fonamental en nombrosos processos cel·lulars relacionats amb la regulació del metabolisme i l'obtenció d'energia. A més, són orgànuls molt dinàmics capaços de produir processos de fissió i fusió que actuen com a mecanismes de control de qualitat de la xarxa.¹ Les cèl·lules han desenvolupat un procés per eliminar mitocòndries deteriorades o aberrants per mitjà de l'autofàgia: la mitofàgia. Aquest procés ha de ser regulat de forma ajustada ja que una alteració en la ràtio pot causar disfuncions o mort cel·lular. És especialment important en cèl·lules que no es divideixen com les neurones i que necessiten regenerar les mitocòndries per mantenir la producció d'energia al llarg del temps.

Mitofàgia

Hi ha moltes proteïnes que intervenen en la mitofàgia entre les qual trobem les PINK1 i les Parkin que són necessàries per començar el procés i s'ha demostrat que, en la patologia de Parkinson, ambdues estan alterades. El procés continua amb la formació de l'autofagosoma en què una vesícula envolta la mitocòndria per ser transportada als lisosomes on serà degradada. En la formació d'aquesta vesícula anomenada mitofagosoma, es creu que entre altres hi intervé la proteïna Rab7, una GTPasa necessària per a la maduració dels endosomes i la transformació de vesícules intracel·lulars en cèl·lules eucariotes. L'activitat de Rab7 està regulada per proteïnes activadores anomenades GEF i proteïnes desactivadores anomenades GAP. La TBC1D15 és un exemple de GAP per la Rab7.

D'altra banda, l'FIS1 és una proteïna ancorada en la membrana externa de la mitocòndria i el seu dèficit provoca la inhibició de la degradació de mitocòndries danysades.² L'FIS1 té dos dominis anomenats TPR en la fase N-terminal que li permeten interactuar amb la TBC1D15.

Quan la mitofàgia és induïda, la TBC1D15 és reclutada des del citoplasma a la mitocòndria on interacciona amb FIS1.^{3,4} Allà, ambdues proteïnes actuen de forma coordinada per controlar la formació de l'autofagosoma a través de la regulació de Rab7. A més, la TBC1D15 forma dímers, que poden ser homodímers o heterodímers si s'uneix a TBC1D17 que és una proteïna de la mateixa família que TBC1D15. Diversos estudis suggereixen que les tres proteïnes són necessàries per formar l'autofagosoma mitjançant la regulació d'altres proteïnes, inclosa Rab7.^{2,5}

Paper de la Gq

La Gq és una proteïna heterotrimèrica localitzada a les membranes com al citosol i que intervé en nombrosos processos fisiològics. En la coneguda com a "via canònica", és activada pels receptors acoblats a proteïnes G (GPCR) i indueix l'activació de diversos mediadors secundaris que al mateix temps activen les vies de transducció i la resposta cel·lular.

Actualment, se n'estudia el paper en la mitofàgia.^{6,7} Resultats preliminars indiquen que és capaç d'interactuar amb l'FIS1 (per via d'un domini TPR), la TBC1D15 i la TBC1D17 (a través del domini PB1⁸). Es creu que Gq regula la mitofàgia mitjançant la unió a FIS1 i TBC1D15. En condicions basals, les tres proteïnes estarien unides; quan s'indueix la mitofàgia, la Gq és desplaçada, acció que permet que el procés de degradació avanci (figura 1). Per altra banda l'activació de Gq inhibiria l'autofàgia.

Mitjançant estudis d'homologia, al grup s'hi han identificat dominis similars a PB1 en l'estructura de la TBC1D15. Tenint en compte aquests dominis, el grup ha creat dues formes mutants amb la modificació de dos residus de lisina fonamentals per a la interacció amb Gq: K136A i K142A. La primera, mostra un increment en la interacció a Gq, mentre que la segona presenta una disminució. Per altra banda, també es treballa amb una

forma mutant de la Gq que és constitutivament activa, Gq (R183C).⁹

Hipòtesi i objectius

La hipòtesi d'aquest treball és que l'activació de Gq regula negativament la mitofàgia mitjançant el desplaçament de la TBC1D15. Els objectius establerts per corroborar-la van ser:

- Determinar com **l'activació de la Gq** afecta la **localització de la TBC1D15** i comparar l'efecte de la Gq i la forma constitutivament activa.
- Determinar si la **Gq co-localitza** amb la TBC1D15.
- Estudiar com dues **mutacions de la TBC1D15** afecten la **interacció amb la Gq** i la seva localització.

Materials i mètodes

Els materials els vam obtenir principalment de les cases comercials ThermoFisher i Merck. Els anticossos emprats van ser: anti-HA monoclonal d'alta afinitat (rata, ThermoFisher), anti-ATPasa sodi potassi monoclonal (conill, Abcam), anti-Gq monoclonal (ratolí, Santa Cruz), anti-Flag M2-FITC (ratolí, Sigma-Aldrich), anti-IgG de ratolí Alexa Fluor 647 (cabra, ThermoFisher); anti-IgG de rata Alexa Fluor 488 (ase, ThermoFisher), anti-IgG de conill Alexa Fluor 568 (cabra, ThermoFisher) i anti-IgG de rata Alexa Fluor 568 (cabra, Abcam).

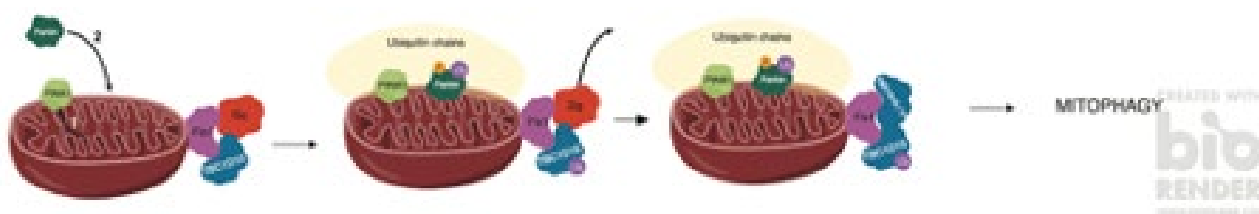
Quant als mètodes, vam fer un cultiu de les cèl·lules HEK293T seguint el protocol estàndard.¹⁰ Per als experiments d'immunofluorescència vam utilitzar plaques p12 amb un cobreobjectes a cada pou. Les cèl·lules van ser transfectades amb FuGENE® d'acord amb el protocol del fabricant i fixades després de 24 h. A continuació, vam marcar les proteïnes d'interès mitjançant un anticòs primari i el corresponent anticòs secundari fluorescent.¹⁰ Finalment, vam muntar a portaobjectes per po-

der analitzar-les al microscopi. Per obtenir les imatges, vam utilitzar el microscopi confocal Zeiss LSM780 a 63x i amb lents 1,2 NA amb oli d'immersió. Les imatges preses les vam analitzar mitjançant el software de processament d'imatges Fiji. Per assegurar la significança dels resultats, cada experiment va ser repetit tres vegades en dies diferents.

Resultats

Resultats previs del grup demostren la interacció entre les proteïnes Gq i TBC1D15. Per estudiar més a fons aquesta interacció vam analitzar la localització cel·lular de les dues proteïnes en cèl·lules HEK293 transfectades amb la TBC1D15-HA i/o Gq i la forma activada, Gq (R183C). A més, vam utilitzar anticossos específics per a aquestes proteïnes que ens permetien visualitzar-les utilitzant microscòpia confocal. Tal com es veu en la figura 2, la TBC1D15-HA (en verd) presenta un patró citoplasmàtic en presència de Gq. Aquesta localització és similar a l'observada quan la TBC1D15-HA s'expressa en absència de Gq (dades que no surten a la imatge). La localització citoplasmàtica també s'observa per a la proteïna Gq (magenta). El patró d'expressió es pot seguir amb claredat en el perfil de fluorescència (figura 2, panel inferior). Aquests resultats indiquen que la Gq WT no altera la localització d'aquesta proteïna sinó que l'expressió de la forma dominant activa de Gq produeix un canvi en la localització de TBC1D15-HA (figura 3). La TBC1D15 es localitza sobretot a la perifèria cel·lular. La proteïna Gq activa no sembla que canviï el patró d'expressió amb relació a la forma inactiva. Aquestes observacions queden reflectides en el perfil de fluorescència (figura 3, panel inferior). Per tant, l'activació de la Gq comporta la re-localització i la concentració de la

Figura 1. Paper de la proteïna Gq en la mitofàgia



TBC1D15 en la perifèria cel·lular.

A fi d'estudiar amb més profunditat la translocació vam passar a observar l'efecte en una forma mutada de TBC1D15 que té alterada la interacció amb Gq, TBC1DK142A. Com a control es va expressar també un mutant TBC1D15K136A que encara conserva la unió a Gq. La figura 4 mostra imatges de la localització de la TBC1D15 en cèl·lules transfectades amb la TBC1D15-HA WT, K136A o K142A, en presència de Gq (R183C). Una vegada més, la presència de la forma activa de Gq produeix un canvi en la localització de la TBC1D15-HA en la majoria de les cèl·lules. L'expressió del mutant K142A en presència de Gq activa sembla evitar aquest canvi de localització ja que la majoria de cèl·lules presenten un patró més citoplasmàtic. Aquests resultats suggereixen que la mutació que altera la unió amb la forma activa també altera l'efecte en la localització de

la proteïna. Vam analitzar l'altra forma mutada (figura 4, micrografies inferiors). Les cèl·lules que expressen la TBC1D15.K136A en presència de GqR183C tenen un patró similar a la TBC1D15 WT amb una localització cel·lular perifèrica. Per tant, sembla que l'alteració en la interacció del mutant TBC1D15-K141A amb la Gq seria la causa de la resposta observada. Això indica que la interacció entre la TBC1D15 i la Gq és necessària per a la re-localització de la TBC1D15 en la perifèria cel·lular.

A continuació, vam analitzar si la Gq també podia tenir un efecte sobre la localització de la TBC1D17. Els resultats obtinguts es poden veure a la figura 5 que mostra

Figura 2. Les imatges obtingudes i el perfil de fluorescència demostren que la Gq wild-type no és capaç d'alterar la localització de la TBC1D15

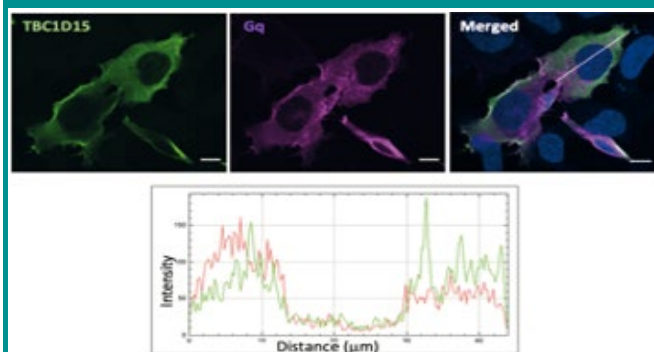


Figura 3. El perfil de fluorescència demostra que la Gq(R183C) altera la localització de la TBC1D15

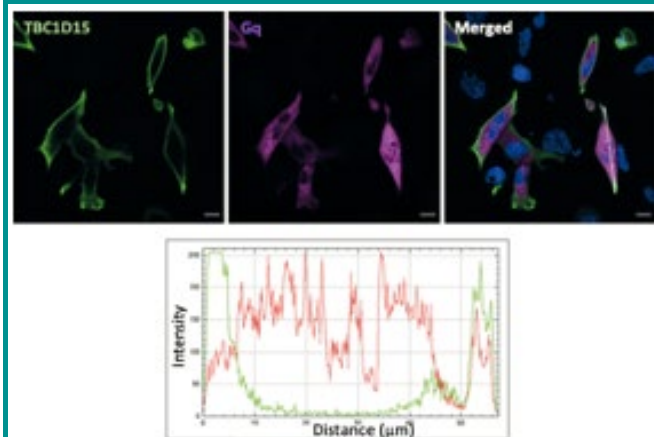


Figura 4. La TBC1D15 K136A està més concentrada en la perifèria que la K142A

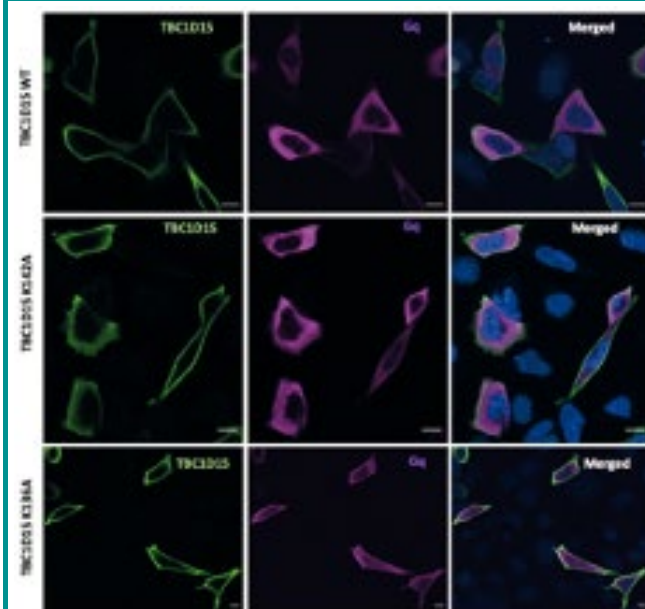


Figura 5. Ni la Gq wild-type ni la Gq(R183C) alteren la localització de la TBC1D17

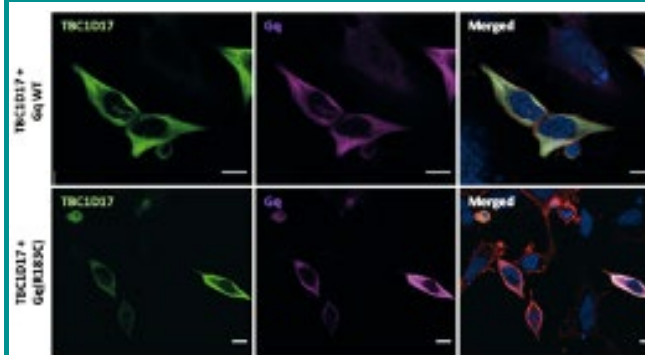
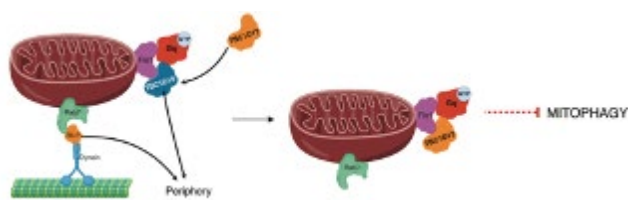


Figura 6. Proposta del mecanisme de regulació de la mitofàgia de la Gq

cèl·lules que han estat transfectades amb la TBC1D17-Flag (verd) i la Gq WT o la GqR183C (magenta). En cap de les dues condicions vam trobar diferències en la distribució cel·lular de la TBC1D17. Aquest fet indicaria que la Gq no és capaç d'alterar la localització de la proteïna TBC1D17 i que els efectes observats per TBC1D15 són específics.

Discussió

Tot i que alguns estudis indiquen que la Gq regula la fisiologia mitocondrial, no es coneix el mecanisme molecular regulador de la mitofàgia. Resultats previs del grup (J. Rubio, TFG, 2019) demostren que l'activació de Gq inhibeix la mitofàgia. Aquest projecte ha estat útil per entendre com aquesta proteïna inhibeix aquest procés. Concretament, veiem que altera la localització de la TBC1D15, però no la de la TBC1D17. La TBC1D15 és una proteïna essencial per al procés de mitofàgia que assevera el posicionament correcte de la membrana al voltant de la mitocondria per formar l'autofagosoma. Tant la

TBC1D15 com la TBC1D17 intervenen mitjançant la interacció amb LC3 i regulant Rab7.¹¹ Els nostres resultats demostren que l'activació de Gq comporta el desplaçament de la TBC1D15 a la perifèria cel·lular probablement desplaçant-la de Fis1 i la mitocondria. Això impediria la regulació de Rab7 i, en conseqüència, la formació del autofagosoma i la inhibició de la mitofàgia.

La TBC1D15 s'uneix a les regions TPR1 i 2 del domini N-terminal de la FIS1, un dels quals comparteixen amb la Gq.¹² L'activació de Gq podria desplaçar la TBC1D15 de la unió amb Fis1. No així la TBC1D17. Allò que els nostres resultats indiquen és que la TBC1D17 pot no ser suficient per seguir el procés de mitofàgia, de fet no ha quedat demostrada la seva activitat GAP per a Rab7.³

Estudiar amb més profunditat el mecanisme pel qual aquestes proteïnes intervenen en la mitofàgia és fonamental ja que ajudarà a entendre aquelles malalties en les quals està alterada com les neurodegeneratives i el càncer.

Conclusions

Aquest treball demostra que la Gq activa envia la TBC1D15 de la mitocondria a la perifèria cel·lular, però no la TBC1D17. A més, la Gq es manté en la mitocondria. Una menor afinitat per la Gq causa una disminució en el transport de la TBC1D15 a la perifèria, fins i tot amb sobreexpressió de la forma constitutivament activa de la Gq.

BIBLIOGRAFIA

1. Twig, G., Hyde, B. & Shirihai, O. S. Mitochondrial fusion, fission and autophagy as a quality control axis: The bioenergetic view. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics* 1777, 1092–1097 (2008).
2. Fogel, A. I., van der Bliek, A. M., Youle, R. J., Wang, C. & Yamano, K. Mitochondrial Rab GAPs govern autophagosome biogenesis during mitophagy. *Elife* (2014). doi:10.7554/elifelife.01612
3. Tan, E. & Tang, B. Rab7a and Mitophagosome Formation. *Cells* 8, 224 (2019).
4. Onoue, K. et al. Fis1 acts as mitochondrial recruitment factor for TBC1D15 that involved in regulation of mitochondrial morphology. *J. Cell Sci.* 176–185 (2013). doi:10.1242/jcs.111211
5. Wong, Y. C., Ysselstein, D. & Krainc, D. Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial fission via RAB7 GTP hydrolysis. *Nature* 554, 382–386 (2018).
6. Wauson, E. M., Dbouk, H. A., Ghosh, A. B. & Cobb, M. H. G protein-coupled receptors and the regulation of autophagy. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 25, 274–282 (2014).
7. Villagrasa, C. G. Final Degree Project. Estudio de la implicación de Gαq en la activación de la proteína G Rab7 en mitofagia. (2017).
8. Sánchez-Fernández, G. et al. Protein kinase C ζ interacts with a novel binding region of Gαq to act as a functional effector. *J. Biol. Chem.* (2016). doi:10.1074/jbc.M115.684308
9. Chidiac, P. & Ross, E. M. Phospholipase C-beta 1 Directly Accelerates GTP Hydrolysis by Gαq and Acceleration Is Inhibited by Gβγ Subunits. *J. Biol. Chem.* (1999). doi:10.1074/jbc.274.28.19639
10. Pons, M. et al. Regulation of chemokine receptor CCR2 recycling by filamentin a phosphorylation. *J. Cell Sci.* 130, 490–501 (2016).
11. Yamano, K. et al. Endosomal rab cycles regulate parkin-mediated mitophagy. *Elife* 7, (2018).
12. Suzuki, M., Jeong, S. Y., Karbowski, M., Youle, R. J. & Tjandra, N. The solution structure of human mitochondria fission protein Fis1 reveals a novel TPR-like helix bundle. *J. Mol. Biol.* (2003). doi:10.1016/j.jmb.2003.09.064

Premis 2020

Optimització de la resistència a antiinfecciosos en la pràctica clínica

M. Bascones, grau en Farmàcia IQS-Blanquerna, Universitat Ramon Llull.

A. Llompart, Servei de Farmàcia Clínica Corachan.

M. Hernández, Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull.

C. Mestres, Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull.

INTRODUCCIÓ

A dia d'avui, les malalties infeccioses són una de les causes més importants de mort a escala mundial. Es calcula que l'any 2015, a Europa, les infeccions per bacteris resistents als antibiòtics van causar 33.000 morts i que 700.000 persones moren cada any per soques resistents als fàrmacs^{1,2}. A Espanya, més de 4.000 morts anuals ho són per bacteris multiresistents, xifra que arriba a 25.000 si parlem de tota la Unió Europea, amb uns costos afegits d'aproximadament 1.500 milions d'euros per cures extrahospitalàries, cures mèdiques i pèrdues de productivitat³. Si ens centrem en els escenaris de l'augment de la resistència farmacològica a certs patògens fins al 2050, la previsió és que, tret que s'adoptin mesures, el nombre de morts podria arribar als 10 milions el 2050². Dades publicades per l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), l'any 2014, presenten taxes molt altes de resistència, especialment en patògens causants d'infeccions freqüents en la comunitat (tracte urinari, pneumònies, infeccions de la sang i ferides). Entre aquests patògens destaquen microorganismes com *Escherichia coli* amb un 62,6% de resistència a les aminopenicil·lines i *Acinetobacter* resistent en un 70,5% a les fluorquinolones, ambdós valors es posicionen per sobre de la mitjana europea¹. Des d'un punt de vista nacional, Espanya es classifica com un dels països europeus on es consumeixen més antibiòtics d'ampli espectre. Les aminopenicil·lines (amoxicil·lina/clavulànic) són els antibiòtics més utilitzats (64,8%), seguits de les fluorquinolones (10,7%), macròlids (9,4%) i altres betalactàmics (7,6%)⁴. La presa de consciència de la gravetat d'aquesta situació ha portat a diverses organitzacions internacionals a publicar

polítiques i programes de mobilització contra les resistències antibiòtiques destinades a promoure l'ús prudent d'aquests fàrmacs. Així com també a destacar la importància del paper actiu del farmacèutic com a professional sanitari més pròxim i competent, per aconsellar en el tractament farmacològic i contribuir a l'optimització de l'ús dels antibiòtics com a eina bàsica de millora.

OBJECTIU

Avaluar la idoneïtat de la prescripció d'antibacterians en la gestió clínica de les infeccions bacterianes en un establiment sani-

tari privat amb una alta rotació de facultatius, per tal de contribuir a millorar l'ús dels antibiòtics i, en conseqüència, a reduir la propagació o l'aparició de resistències. Identificar factors predisposants a l'aparició de resistències bacterianes en l'àmbit hospitalari i descriure el cost econòmic destinat a la teràpia antiinfecciosa.

MATERIAL I MÈTODES

Estudi descriptiu de temporalitat prospectiva del període (gener-març 2019). Disseny corresponent a un estudi sobre els hàbits de prescripció antibiòtica que recull les característiques de qualitat i d'adequació de la prescripció en pacients ingressats a la Clínica Corachan que varen rebre tractament antibiòtic. Les dades provenen de l'aplicació integral de gestió clínica informàtica, Gescora, del servei de farmàcia, amb informació complementària dels metges prescriptors. Els pacient varen ser seleccionats d'acord amb els crite-

“ Els tractaments empírics en el desescalat són una estratègia emprada sovint per evitar resistències ”

ris d'inclusió (l'ingrés a la clínica i l'administració antibiòtica en règim hospitalari durant el període d'estudi) i d'exclusió (pacients menors de 18 anys i aquells dels quals no podíem garantir un seguiment regular). Recull de variables demogràfiques dels pacients relacionades amb la prescripció, clínica i durada de l'ingrés i el cost unitari (PVL) dels antibiòtics per fer l'estudi econòmic.

RESULTATS

Van ser estudiats un total de 96 pacients d'una mitjana d'edat de 65 anys ($\pm 18,7$), els quals van la revisió de 215 tractaments que contenen 33 tipus d'antibiòtics diferents. Pel que fa al sexe, la distribució va ser paritària. Els resultats relacionats amb la prescripció antibiòtica mostren una indicació terapèutica més freqüent que es produeix en el cas d'infeccions respiratòries (37,5%), seguida de les infeccions del tracte urinari (12,5%) i altres tipus d'infeccions (15,6%) i profilaxi (14,4%). Al 34,7% dels pacients amb tractaments per infecció, no se'ls va fer cultiu o antibiograma. A través d'aquesta última prova hem pogut determinar un total de 42 microorganismes (figura 1).

La monoteràpia va ser majoritària (un 63%) comparada amb la politeràpia. Va predominar la via parenteral (84,6%) per damunt de la via oral (14,4%) i només un 6% de teràpia seqüencial amb relació als tractaments

d'inici parenteral. Les tendències de prescripcions situen el grup JO1D, altres antibiòtics betalactàmics, en primera línia de tractament a causa de les freqüents administracions de cefalosporines, i el grup dels carbapenems, que va ser d'un 20,5% i un 15,3% de les prescripcions respectivament, seguit de les quinolones antibacterianes (19,1%) i els antibacterians betalactàmics penicil·lines (JO1C) que van cobrir el 17,7% de casos. Dels 33 antibiòtics totals, l'antibiòtic més prescrit va ser la levofloxacina (14,4%), un 13% el meropenem, el qual en un 50% va estar indicat per tractar infeccions respiratòries i un 34,4% com a tractament empíric. D'altra banda, l'amoxicil·lina-clavulànic va ser prescrita un 10,2%, principalment

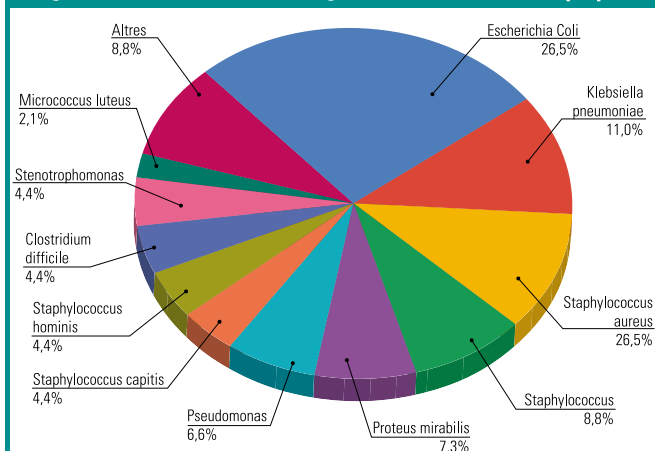
com a teràpia empírica (95,5%). L'anàlisi d'economia farmacològica demostra un cost total d'11.497,4€ destinats a teràpies antimicrobianes que és tradueix en un cost diari de 127,7€ i un cost aproximat de 119,8€ per pacient.

DISCUSSIÓ

Els resultats justifiquen la necessitat d'optimitzar la gestió de les infeccions bacterianes, especialment de les respiratòries. Si comparem les recomanacions de les guies clíniques amb la nostra mostra, trobem discrepàncies en l'experiència recollida. Mentre que el grup d'elecció per tractar pneumònies són les penicil·lines i les aminopenicil·lines, en el present estudi destaca el fet que l'amoxicil·lina-clavulànic només va ser utilitzada en un 10,23% de les prescripcions totals mentre que el levofloxacina va ser l'antibiòtic més prescrit tot i estar recomanat en segona línia o fins i tot no aconsellat de manera rutinària en aquest tipus de infeccions, entre d'altres motius perquè a Espanya les fluorquinolones presenten a l'entorn del 25-50% de resistència als microorganismes identificats a la clínica (5)(6)(4). Els tractaments empírics en el desescalat són una estratègia emprada sovint per evitar resistències que pot servir per aplicar amb més intensitat i disminuir el nombre elevat de meropenem administrat com

“ El paper del farmacèutic és clau i ha de ser actiu a l'hora de contribuir a la gestió integral de les antibioteràpies ”

Figura 1. Distribució de microorganismes (%). Elaboració pròpia



a teràpia empírica (34,4%). No obstant això, cal tenir en compte aquesta utilització elevada com una resposta a l'increment de consum des de l'any 2012 a causa de l'augment de les resistències i una incidència més elevada de microorganismes multiresistents^{78,9}.

Entre altres accions, la fase del desescalat, requereix una identificació del patògen infecciós (un 37,4% dels tractaments no van comptar amb un cultiu o un antibiograma). Un estudi sobre la teràpia seqüencial en hospitals constata l'efectivitat terapèutica de la via oral comparada amb els tractaments intravenosos, a més d'evitar riscos associats i proporcionar un estalvi econòmic important. Les administracions parenterals van predominar majoritàriament (84,6%) i només un 6% van ser canviades a la via oral. Caldria avaluar la conversió de vies amb un equip professional d'experts, preferentment una comissió d'infeccions, capaç d'involucrar diferents perfils especialitzats en el foment de l'ús racional i òptim dels antibiòtics. Prendre consciència de

les accions amb possibilitat de millora, és el primer pas per abordar un problema que és possible prevenir.

CONCLUSIONS

Es requereix d'un coneixement de l'epidemiologia local i un conseqüent maneig rigorós de les infeccions. És necessària una formació específica i actualitzada de les infeccions i de l'antibioteràpia mitjançant l'ús de guies farmacoterapèutiques i protocols. Els prescriptors haurien de comptar amb un comitè de malalties infeccioses i adoptar el treball multidisciplinari i interdisciplinari a la pràctica diària per evitar una pressió antibiòtica traduïda en prolongacions innecessàries de tractaments o espectres de cobertura redundants o desproporcionats. És una necessitat objectiva assumir els objectius del pla PROA i, en conseqüència, definir una sèrie d'estratègies i indicadors capaços de mesurar el grau d'implantació. El paper del farmacèutic és clau i ha de ser actiu a l'hora de contribuir a la gestió integral de les antibioteràpies.

BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease, Prevention and Control (ECDC). Distribution of Antibacterials For Systemic Use in the community in Spain, reporting year 2014. [acceso 5 de mayo de 2019]. Disponible a: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-netdatabase/Pages/consumption-rates-by-country.aspx
2. Jim O'neill. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. United Kingdom: Wellcome Trust and UK Government; 2016 (pag.1-84). Disponible a: <https://amr-review.org/Publications.html>
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. La lucha contra la resistencia bacteriana. Punto farmacológico nº71; 2013. [citad 30 de març de 2019]. Disponible a: https://www.coflugo.org/includes/documento.asp?d=secciones_doc&f=793-12.pdf
4. European Centre for Disease, Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance Surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net); 2017 [acceso 24 de mayo de 2019]. Disponible a: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>
5. M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, J. Garau, G. Huchon, M. Ieven, A. Ortqvist, T. Schaberg, A. Torres, G. van der Heijden, R. Read and T. J. M. Verheij, Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. ESCMID, ERS [Internet]. 2011 Juny [citad 20 maig 2019]; 38(6):[1250-1251]. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00105211>.
6. W S Lim, S V Baudouin, R C George, A T Hill, C Jamieson, I Le Jeune, J T Macfarlane, R C Read, H J Roberts, M L Levy, M Wani, M A Woodhead, Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: Update 2009. BTS guidelines [Internet]. 2009 Juliol [citad 23 maig 2019]; 64:iii1-iii55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
7. J. Rodríguez-Bañ, J.R. Paño-Pardo, L. Alvarez-Rochac, Á. Asensio, E. Calbo, E. Cercenado, J.M. Cisneros, J. Cobo, O. Delgado, J. Garnacho-Montero, S. Grau, J.P. Horcajada, A. Hornero, J. Murillas-Angoiti, A. Oliver, B. Padilla, J. Pasquau, M. Pujol, P. Ruiz-Garbajosa, R. San Juan y R. Sierra. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH; Elsevier Doyma Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2011 diciembre. [citad 14 juny 2019]; 36(1): DOI: 10.1016/j.farma.2011.10.001.
8. Morel J, Casotto J, Jospe R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. Crit Care. 2010;14:R225.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Mayo 2018. Disponible a: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_jiacra-espana.pdf?file=1&type=node&id=410&or=0

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.**



Premis 2020

L'eix microbiota-intestí-cervell i la seva relació amb la depressió

I. Balasch, Universitat de Barcelona, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació.

Introducció

L'expressió que afirma que l'intestí és el nostre "segon cervell" fa una al·lusió indirecta al vincle comunicatiu que hi ha entre els budells i el cervell. Aquest vincle va ser estudiat per primer cop en malalties metabòliques i de l'aparell digestiu com la síndrome de l'intestí irritable, l'obesitat, el càncer colorectal i la diabetis. Més tard, l'any 2006, un estudi canadenc va observar que pacients amb síndrome d'intestí irritable presentaven una prevalença tres vegades superior de depressió¹. És, doncs, a partir de l'última dècada que els experts comencen a fixar-se en la manera com l'eix intestí-cervell intervé en els trastorns de salut mental com l'ansietat o la depressió i en el paper de la microbiota intestinal en aquest entramat complex atesa la seva nombrosa presència i localització estratègica en l'intestí.

La microbiota intestinal

L'intestí humà està poblat per aproximadament 100 trilions de microorganismes que conformen la microbiota intestinal i interaccionen de forma simbiòtica amb l'hoste. En aquest ecosistema microscòpic, el 80% dels organismes que hi viuen són bacteris, amb un predomini majoritari dels fílums *Bacteroidetes* i *Firmicutes*².

La microbiota intestinal no és una entitat estable sinó que té un gran dinamisme, especialment en la infantesa i la tercera edat i està influïda per factors genètics i ambientals com l'estrès, la dieta, les infeccions, l'ús d'antibiòtics, etc. No obstant això, malgrat la diversitat interindividual microbiana, ha estat possible diferenciar tres tipus d'ecosistemes intestinals anomenats enterotips que afavoreixen la presència d'un determinat gènere de bacteris i permeten establir una classificació de la població tenint en compte la composició microbiana intestinal que presenten. Els tres

enterotips són: *Bacteroides* (enterotip 1), *Prevotella* (enterotip 2) i *Ruminococcus* (enterotip 3). D'aquesta forma cada enterotip queda denominat pel gènere bacterià que hi predomina (3).

L'eix microbiota-intestí-cervell

L'eix de connexió entre la microbiota, l'intestí i el cervell conforma una xarxa comunicativa que permet la transmissió bidireccional d'informació neural, endocrina i immunològica (figura 1).

Pel que fa al sistema nerviós, les fibres simpàtiques i parasimpàtiques innerven el tracte gastrointestinal per vies aferent i eferents. La senyalització neuronal de les fibres eferents pot induir canvis en l'entorn en què viu la microbiota i les fibres aferents mantenen el cervell constantment informat de l'estat de l'intestí.

A més, la microbiota sintetitza metabòlits (àcids grassos de cadena curta, catecolamines, acetilcolina, GABA, serotonina i precursors del triptòfan)⁴ que poden senyalitzar cèl·lules endocrines properes o transmetre la senyal al cervell mitjançant el nervi vague o la sang. La mateixa microbiota també té la capacitat d'alterar la síntesi endògena d'aquests neurotransmissors o l'expressió dels receptors⁵.

D'altra banda, situacions d'estrès crònic provoquen un alliberament elevat de cortisol de forma contínua i

“ L'eix de connexió entre la microbiota, l'intestí i el cervell conforma una xarxa comunicativa que permet la transmissió bidireccional d'informació neural, endocrina i immunològica ”

produeixen una alteració de l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal que s'ha associat a patologies com l'ansietat i la depressió. Aquest alliberament alterat de cortisol pot induir canvis en la motilitat intestinal i en la secreció de mucus al lumen i afectar l'entorn microbià. Altrament, també debilita les unions estretes o *tight junctions* de l'epiteli i afecta la integritat de la barrera intestinal.

L'augment en la permeabilitat de la barrera endotelial intestinal també conegut com estat *leaky gut*

Un estudi recent ha observat per primer cop un augment de la prevalença del subtipus 2 de l'enterotip *Bacteroides* en pacients deprimits

(intestí permeable), facilita el pas de la microbiota des del lumen al teixit limfoide associat a la mucosa intestinal i desencadena una resposta immunitària mediada per citocines. L'estimulació constant i de baix grau del sistema immunitari entèric per la microbiota

”

intestinal és clau per la seva maduració estructural i funcional correcta⁶.

Contràriament, un augment excessiu o crònic de la permeabilitat entèrica derivat d'una situació d'estrès prolongat comportaria una disrupció en aquesta resposta immunitària. L'estat proinflamatori que se'n deriva pot provocar l'activació de l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal per controlar aquesta resposta immunològica i, en conseqüència, augmentar la secreció de cortisol, exacerbar la permeabilitat intestinal per una retroalimentació positiva i empitjorar l'entorn microbià.

La depressió i l'eix microbiota-intestí-cervell

L'OMS defineix la depressió com una malaltia incapacitant vinculada a nivells de suïcidi més elevats que aquells que presenta la mitjana de la població i a una esperança de vida menor. Tenint en compte que la prevalença d'aquesta afecció ha anat en augment l'últim segle, l'interès per la recerca de noves estratègies apropiades per tractar-la ha crescut paral·lelament⁷.

Actualment, se suggereix que la fisiopatologia del trastorn depressiu està connectada a tres aspectes: un desequilibri en els neurotransmissors, els circuits neurals i la neuroplasticitat, una desregulació de l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal observat per l'augment dels nivells de cortisol i de l'hormona alliberadora de corticotropina en pacients deprimits i la cronificació d'un estat inflamatori de baix grau amb augment dels nivells de citocines proinflamatòries⁸. També s'havia descrit un vincle amb factors genètics i ambientals, però no ha estat fins a aquesta darrera dècada que s'ha centrat l'atenció en el paper que hi podria jugar la microbiota.

Un dels mecanismes proposats relaciona l'estrès amb un augment de la permeabilitat intestinal⁹ que produeix l'estat de *leaky gut* mencionat anteriorment. En aquesta línia s'havia observat que pacients amb depressió presentaven un increment del pas bacterià a través de la paret intestinal, reflectit en un augment d'IgA i IgM contra lipopolisacàrids de bacteris gram-negatius intestinals comparats amb els grups control¹⁰. Aquest fenomen suggereix que un estat proinflamatori cronificat podria interferir en l'acció dels neurotransmissors i propiciar canvis en l'estat d'ànim o fins i tot estar relacionat amb la depressió¹¹.

Un altre element clau relacionat amb trastorns depressius és l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal. La sensibilitat dels receptors de glucocorticoides de l'hipocamp i la hipòfisi disminueixen i, en conseqüència, augmenta la síntesi de cortisol que redueix la retroalimentació negativa del procés. Aquest augment de cortisol pot afectar la població microbiana de l'intestí al mateix temps que canvis en aquesta microbiota poden influenciar l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal i exacerbar la malaltia.

Finalment, s'ha vist que l'alteració de neurotransmissors implicats en l'eix microbiota-intestí-cervell com la dopamina, la serotonina, la noradrenalina i el GABA provoca patrons de conducta ansiosa i depressiva en models animals¹².

A hores d'ara, encara no s'ha arribat a un consens per definir un patró de composició microbiana intestinal associat a la depressió. No obstant això, un estudi

recent ha observat per primer cop un augment de la prevalença del subtipus 2 de l'enterotip *Bacteroides* en pacients depressos, així com una reducció dels gèneres *Coprococcus* i *Dialister* i que la presència de dos gèneres que disminueixen la inflamació intestinal i reforcen la barrera entèrica mitjançant la producció de butirat com *Faecalibacterium* i *Coprococcus* s'associa a una millor qualitat de vida¹³.

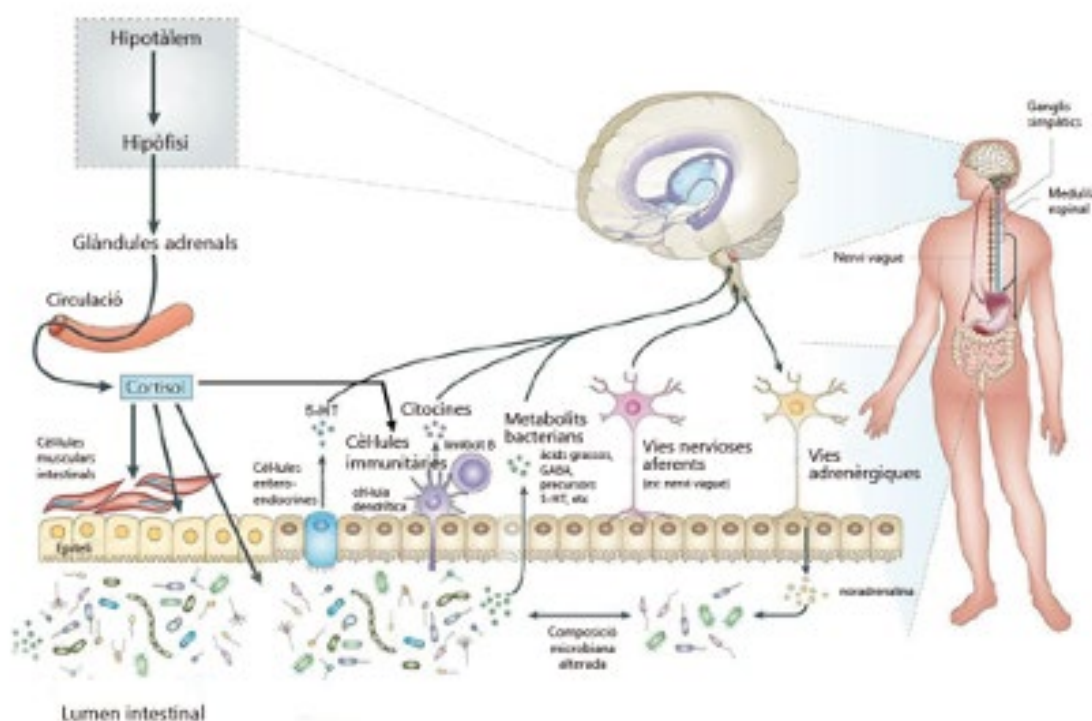
Comparació d'estratègies terapèutiques

El tractament farmacològic de primera línia en la depressió es basa en la hipòtesi monoaminèrgica segons la qual la depressió parteix d'un desequilibri en els neurotransmissors de tipus dopaminèrgic, noradrenèrgic i serotoninèrgic. A dia d'avui, però, aquest tractament segueix mostrant limitacions ja que se'n deriven múltiples efectes secundaris, la resposta al tractament és lenta i els resultats no són satisfactoris en el 30-40% dels pacients¹⁴. Conseqüentment, ha augmentat l'interès per la cerca de noves terapèutiques que tinguin en compte el caràcter multifactorial de la malaltia. I entre aquestes es proposa el rol potencial de la microbiota.

En aquest sentit, els probiòtics han demostrat efectes beneficiosos en individus depressos, efectes que podrien estar relacionats amb la disminució de les citocines proinflamatòries, la permeabilitat intestinal, la millora en la secreció de mucus, la modulació de l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal i alteracions en el GABA. Els probiòtics que han produït més efectes beneficiosos en els estudis en pacients depressos han estat els dels gèneres *Bifidobacterium* (*B. infantis*, *B. breve*, *B. longum*) i *Lactobacillus* (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*)

“ Els probiòtics que han produït més efectes beneficiosos en els estudis en pacients depressos han estat els dels gèneres *Bifidobacterium* (*B. infantis*, *B. breve*, *B. longum*) i *Lactobacillus* (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*)

Figura 1. Esquema de l'eix microbiota-intestí-cervell^{16,17}



gum) i *Lactobacillus* (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*)¹⁵. També s'ha comprovat que presenten un perfil d'efectes secundaris molt segur, normalment limitat a molèsties intestinals de tipus gasós. És per aquest motiu que seria interessant estudiar-los com a teràpia adjuvant en la depressió.

En menor mesura també s'ha estudiat el perfil dels prebiòtics, els trasplantaments de microbiota fecal i l'efecte de la dieta en la depressió. Els estudis en aquest àmbit, però, encara són molt incipients i no permeten extreure conclusions significatives.

Conclusions

L'intestí humà està habitat principalment per bacteris del fílum *Firmicutes* i *Bacteroidetes*. També s'han descrit tres enterotips principals entre la població humana: *Bacteroides*, *Prevotella* i *Ruminococcus*.

L'eix microbiota-intestí-cervell connecta bidireccionalment el cervell i el lumen intestinal mitjançant xarxes neuronals, endocrines i immunològiques. Estudis recents suggereixen alteracions de l'eix en malalties com la depressió. En concret s'ha vist una reducció

dels gèneres *Coprococcus* i *Dialister* i una més gran prevalença de l'enterotip *Bacteroides* 2 entre la població deprimida.

Per altra banda, els probiòtics són l'eina terapèutica basada en l'eix microbiota-intestí-cervell més estudiada com a alternativa a la teràpia antidepressiva clàssica. Han mostrat efectes positius en la millora de la permeabilitat intestinal i en la regulació d'alteracions endocrines i immunològiques correlatives a la depressió. A més, tenen menys efectes secundaris que els antidepressius actuals. En aquesta línia, actualment els probiòtics més destacats per al ús potencial en el tractament de la depressió són *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*.

De tota manera s'ha de tenir en compte que l'estudi dels efectes de la microbiota intestinal sobre la depressió encara està en fases molt inicials que no permeten extreure conclusions fermes, però el caràcter positiu d'aquestes troballes incentiva la continuïtat de la recerca atès el potencial impacte que podrien tenir en la salut pública.

BIBLIOGRAFIA

- Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: Findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(8):697–707.
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães VD, Sokol H, Doré J, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9:123.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80.
- Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1499–506.
- Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract-revisited. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(6):681–9.
- Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*. 2011;25(3):397–407.
- World Health Organization (WHO) [seu Web]; 2018 [actualitzat 30 de gener del 2020; accés 25 d'abril del 2019]. Depression [1 pantalla]. Disponible a: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F, Liang S, et al. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1592.
- Santos J, Yang PC, Söderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut*. 2001;48(5):630–6.
- Maes M, Kubera M, Leunis J-C, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*. 2012;141(1):55–62.
- Yu J, Otmishi P, Gordon J, El-Oshar S, Li H, Guardiola J, et al. Neuroimmune Interaction in Inflammatory Diseases Neural Regulation of the Immune System. *Clin Med Circ Respir Pulm Med*. 2008;2:35–44.
- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015;125(3):926–38.
- Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623–32.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–17.
- Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):589–605.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701–12.
- Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:735–42.

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



... i molt més



www.farmaceuticonline.com

Web de salut