Publicació científica del
Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

Circular FARMACÈUTICA

Vol. 80 / Núm. 3 TERCER QUADRIMESTRE 2022

Foto: *Tintura.* Alfred Roig Montblanc.

RESPONSABILITAT SOCIAL
Incorporació de criteris mediambientals i de sostenibilitat en els procediments de compra de medicaments
Pàgina 51

FARMACOTERÀPIA
Les malalties inflamatòries immunomodulades i els inhibidors de Janus Kinasa
Pàgina 4

ANÀLISIS CLÍNIQUES
Control analític del pacient en tractament amb anticoagulants orals
Pàgina 15

Circular 80-3 Sumari

Editorial 3
M. Rosa Ballester

Farmacoteràpia

Les malalties inflamatòries immunomodulades i els inhibidors de Janus Kinasa 4
Cristina Martínez, Sílvia Vidal i Hèctor Corominas

Casos Clínics

Maneig nutricional en anorèxia nerviosa greu: a propòsit d'un cas 11
Marta Albanell, Joana López i Maria Teresa Miana

Anàlisis Clíniques

Control analític del pacient en tractament amb anticoagulants orals 15
Xavier Tejedor

Foto guanyadora del primer concurs de fotografies de portades de la Circular: *Tintura*. D'Alfred Roig Montblanc.

Dermofarmàcia i Productes Sanitaris

Potencial dels probiòtics tòpics per a la cura de la pell 20
Lali Mateu Martínez

Salut Pública

El paper de la farmàcia comunitària durant la fase aguda de la pandèmia de COVID-19 26
Fernando Parrilla

Plantes Medicinals

Els components actius de la lavanda. Ús en l'ansietat i l'insomni 37
Isabel Rosselló

Boswèl·lia (Boswellia serrata Roxb. ex Colebr.) 45
M. José Alonso

Responsabilitat Social

Incorporació de criteris mediambientals i de sostenibilitat en els procediments de compra de medicaments 51
Josep Maria Guiu, Virginia García, Itziar Aldalur i Paula Hors

Farmacèutics Innovadors 56
Àngel Manuel Hernández Cardona i Josep Boatella Riera

Índex d'autors i matèries 57

Vol. 80, núm. 3 Setembre-Desembre 2022
Directora i Directora Científica: M. Rosa Ballester Verneda.
Comitè editorial: Anna Bach Faig, Guillermo Bagaría de Casanova, David Conde Estévez, Lorena Rivera Ortega, Xavier Tejedor Ganduxé i Roser Vallès Fernández.
Coordinació editorial: Cristina Rodríguez Caba.
Secretària del Comitè editorial: Marta Palau Morales.
Revisió: David Conde, Susana Redondo, Xavier Tejedor, Carmen Lacasa, Roser Vallès, Alicia Madurga, M. Rosa Ballester, M. Isabel Larrea, Guillermo Bagaria, Javier Mesia, Anna Bach, Catalina Perelló, Lorena Rivera, Eulàlia Rabella i Marta Huguet.
Correcció lingüística: Natàlia Reynoso Renzi.
Edició i publicitat: Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. c/ Girona, 64-66. 08009 Barcelona. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. Correu/e: circular@cofb.net.
Disseny i maquetació: El Metropost, S.L. www.elmetropost.com.
La redacció de CIRCULAR FARMACÈUTICA no subscriu necessàriament els punts de vista que els autors reflecteixen en els treballs que signen.

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona núm. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q0866002I. 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 avís previ. El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de terceres persones. L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

M. Rosa Ballester

Benvolgudes lectores, benvolguts lectors

Com sabeu, des del COFB treballem, entre altres àmbits, per aportar valor en l'àrea del Compromís Social, realitzant amb la participació de farmacèutiques i farmacèutics, diferents accions que estan alineades amb els Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS), proposats per la ONU amb l'aprovació, el 2015, de l'Agenda 2030 sobre el Desenvolupament Sostenible. Aquestes accions van encaminades a millorar la salut i el benestar de la població (ODS 3). A banda de l'ODS 3, en el que treballem de manera més directa com a professionals de la salut, també donem resposta altres ODS relacionats amb els àmbits social, econòmic i mediambiental.

És per això que en aquest número, a la secció de Responsabilitat Social, hem publicat un article que impacta de ple en els ODS 3 i 12 (Producció i consum responsables) sobre la *incorporació de criteris mediambientals i de sostenibilitat en els procediments de compra de medicaments*, que explica el repte que suposa el maneig del cicle de vida de l'arsenal terapèutic actual, aplicant criteris de sostenibilitat mediambiental, tenint present l'Estratègia Farmacèutica per Europa (*Pharmaceutical Strategy for Europe*) aprovada el novembre de 2020. Hem constatat amb il·lusió la bona rebuda que ha tingut aquesta secció encetada amb el primer número de l'any 2022 i, per tant, us animem a continuar enviant els vostres articles tan necessaris per difondre coneixement en l'àmbit tan extens que abraça la responsabilitat social.

També comptem amb un altre cas clínic, fruit de la col·laboració habitual amb la Societat Catalana de Farmàcia Clínica que aborda un tema tan complex com és el maneig nutricional quan hi ha un diagnòstic d'anorèxia nerviosa greu. Podreu llegir-hi altres articles interessants a les diferents seccions (farmacoteràpia, anàlisis clíniques, dermofarmàcia i productes sanitaris, salut pública plantes medicinals i farmacèutics innovadors) de la revista.

Des del comitè editorial aprofitem aquest últim número de l'any per agrair-vos a totes les autores i autors que confieu en la revista del COFB, per fer difusió del vostre coneixement, vosaltres sou la llavor necessària que la fa possible.

Farmacoteràpia

Les malalties inflamatòries immunomodulades i els inhibidors de Janus Kinasa

Cristina Martínez-Molina
Servei de Farmàcia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Sílvia Vidal
Grup de Recerca en Malalties Inflamatòries, Institut de Recerca Sant Pau (Barcelona).

Hèctor Corominas
Servei de Reumatologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Paraules clau:

Malalties Inflamatòries Immunomodulades (IMIDs)

Via de senyalització de les Janus Kinasa i dels Transductors de Senyals i Activadors de la Transcripció (via de senyalització JAK-STAT)

Inhibidors de Janus Kinasa (JAKinibs)

INTRODUCCIÓ

Un ampli espectre de citocines utilitza la via de senyalització que involucra l'activitat Janus Kinasa (JAK). Els JAK, són enzims intracel·lulars de tipus tirosin kinasa que transmeten senyals derivats de la superfície cap a l'interior cel·lular. Actuen fosforilant i activant els Transductors de Senyals i Activadors de la Transcripció (STAT), donant lloc a la modulació de l'expressió gènica. Avui dia, quatre són les isoformes JAK que es coneixen: JAK1, JAK2, JAK3 i Tirosin Kinasa 2 (TYK2). JAK1 destaca en la mediació de senyals proinflamatoris. JAK2 participa en la regulació de la mielopoesi i de l'eritropoesi. JAK3 i TYK2 juguen un paper essencial en l'homeòstasi immunològica i en la limfopoesi. La desregulació immunològica de la via JAK-STAT és clau en la patogènia d'un ampli ventall de malalties, entre les quals, es troben les Malalties Inflamatòries Immunomodulades (IMIDs). L'artritis reumatoide, l'espondilitis anquilosant, l'artritis psoriàsica, la dermatitis atòpica o la colitis ulcerosa, constitueixen algunes d'aquestes malalties. Els inhibidors de JAK, o JAKinibs, són fàrmacs dirigits a reduir la sobreactivació d'aquesta via intracel·lular, modulant simultàniament el reconeixement de múltiples citocines. En l'actualitat, quatre són els JAKinibs comercialitzats a Espanya amb indicació aprovada per al tractament de les IMIDs: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib. Altres JAKinibs es troben pendents d'aprovació, en estudi de preu i finançament o en fases de desenvolupament.

LES MALALTIES INFLAMATÒRIES IMMUNOMODULADES

Les Malalties Inflamatòries Immunomodulades (IMIDs) es defineixen per una desregulació immunològica que es tradueix en la inflamació persistent de determinats òrgans o sistemes. Les IMIDs són malalties cròniques, influenciades per factors genètics i ambientals, que es caracteritzen per brots i períodes de remissió clínica. En l'actualitat, l'objectiu terapèutic de les IMIDs se centra en assolir la remissió clínica de la malaltia, no existint teràpies curatives fins al moment. L'arsenal terapèutic de les IMIDs ha evolucionat considerablement en les últimes dues dècades: des dels moduladors immunològics d'ampli espectre, com ara el metotrexat, fins a la teràpia dirigida amb fàrmacs biològics i petites molècules sintètiques. L'artritis reumatoide, l'espondilitis anquilosant, l'artritis psoriàsica, la dermatitis atòpica i la colitis ulcerosa, mostren una sobreactivació de l'activitat JAK per reconeixement en bucle de certes citocines. Són en l'àmbit d'Espanya, les IMIDs que actualment poden ser abordades amb inhibidors de JAK en adults: disponibles presentacions de tofacitinib[1], baricitinib[2], upadacitinib[3] i filgotinib[4] amb indicació aprovada segons fitxa tècnica i incloses en el finançament públic segons el Nomenclàtor Oficial de la Prestació Farmacèutica del Sistema Nacional de Salut[5-12].

L'ARTRITIS REUMATOIDE

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia inflamatòria crònica que afecta principalment a articulacions perifèriques de forma simètrica. La inflamació causa una destrucció i una deformació progressives de les articulacions que afecta típicament les respectives mans i/o peus. L'AR es manifesta amb una simptomatologia que inclou: tumefacció, dolor i rigidesa o dificultat de moviment, més notòria a la nit i que minva amb l'activitat. Pot acompanyar-se de fatiga, de malestar general, de pèrdua de pes i de malalties associades com les cardiovasculars, l'osteoporosi o la síndrome de Sjögren. Les causes exactes de la malaltia es desconeixen, l'AR podria donar-se en persones genèticament predisposades (enllaç familiar), a les que poden sumar-se components hormonals (afecta majoritàriament a dones) i/o factors ambientals (destacant el tabaquisme).[13] En l'AR existeix una activació aberrant de poblacions de limfòcits T helper (Th) 1 [productors d'interferó (IFN)-γ i de factor de necrosi tumoral (TNF)-α], Th17 [productors d'interleucina (IL)17, IL22, IL23], fibroblasts, condròcits, osteoclasts (productors d'IL1, IL6, IL23), macròfags (productors de TNF-α, IL1, IL6, IL8, IL12, IL15, IL23) que, juntament amb altres cèl·lules, són responsables de la degradació de cartílag i la destrucció òssia.[14] El diagnòstic precoç i l'inici de tractament farmacològic més aviat possible, poden controlar l'evolució de la malaltia. L'AR sense tractament farmacològic pot ocasionar discapacitat o limitació important en la realització d'activitats de la vida quotidiana. L'objectiu del tractament farmacològic en l'AR és reduir al màxim l'activitat inflamatòria per prevenir el dany articular i evitar la pèrdua de funcionalitat. La base fonamental del tractament són els anomenats fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (DMARDs) que pretenen modificar el curs natural de la malaltia reumatològica. Els diferents DMARDs s'agrupen en tres grups: DMARDs tradicionals o convencionals (cDMARDs), DMARDs biològics (bDMARDs) i DMARDs sintètics dirigits (tsDMARDs). Els cDMARDs constitueixen els fàrmacs de primera línia per l'AR, destaca el metotrexat sobre d'altres com la hidroxicloroquina, la leflunomida i la sulfasalazina. Els bDMARDs són anticossos monoclonals o proteïnes que inhibeixen citocines o bloquegen els receptors d'aquestes, amb perfils d'activitat particulars: anti-TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), anti-IL6 (sarilumab, tocilizumab), anti-CD20 (rituximab), anti-CD80/86 (abatacept) o anti-IL1 (anakinra, canakinumab). Els tsDMARDs són els fàrmacs més recentment dissenyats per abordar les IMIDs, els inhibidors de JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib) representen els únics tsDMARDs actualment aprovats per AR. Un altre gran bloc de fàrmacs el constitueixen els antiinflamatoris de tipus No Esteroide (AINE) i els corticoesteroides (prednisona, metilprednisolona, deflazacort), els quals, sense modificar el curs de la malaltia, complementen als DMARDs en la reducció de la inflamació i el maneig del dolor.

L'ESPONDILITIS ANQUILOSANT

L'espondilitis anquilosant (EA) és un tipus d'espondiloartritis axial: la inflamació crònica que causa la malaltia afecta predominantment articulacions de la columna vertebral i sacroilíaques. El diagnòstic inclou criteris clínics (simptomatologia més exploració física) i criteris radiològics. La detecció del gen que codifica per l'antigen leucocitari humà B27 (HLA-B27) indica predisposició a la malaltia: la majoria de pacients amb EA presenten el gen HLA-B27, la seva presència no determina la malaltia.[15] El perfil de pacient a qui es diagnostica l'EA sol ser el d'un home jove, d'entre 20 i 30 anys, que refereix a la part central i baixa de la columna vertebral: dolor intens de tipus inflamatori i de mesos d'evolució, més notori a la nit, acompanyat de rigidesa matutina, que minva amb l'activitat. El monitoratge de l'EA, a la pràctica clínica, inclou l'avaluació de: la funció física (grau de fatiga, grau de dolor a l'esquelet axial, presència d'artritis perifèrica, avaluació de les entesitis, grau de rigidesa espinal), els reactants de fase aguda, les proves d'imatge, la presència de manifestacions extraarticulars i, la valoració global del pacient. La progressió de la malaltia implica, a més de la inflamació, canvis estructurals per disminució de l'espai articular i, augment de la proliferació òssia. L'osteoproliferació pot conduir a l'anquilosi de la columna vertebral, afavorida per la formació de sindesmòfits. La patogènia de l'EA està relacionada amb un augment de l'expressió de: IL17, IL23, TNF-α i INF-γ, més un increment de cèl·lules Th17.[15] La citocina IL23 indueix la producció d'IL17.[15] L'IL17 té un paper rellevant en la promoció de l'osteoclastogènesis a més de la contribució en la formació òssia en ambient inflamatori o sota estrès mecànic. De forma complementària, el TNF-α estimula la destrucció òssia i inhibeix la formació d'aquesta. Entre les opcions terapèutiques per a l'EA, trobem la teràpia sistèmica amb: AINEs, bDMARDs amb activitat anti-TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), bDMARDs amb activitat anti-IL17 (secukinumab, ixekinumab) i inhibidors de JAK (tofacitinib, upadacitinib).

L'ARTRITIS PSORIÀSICA

L'artritis psoriàsica (APs), espondiloartropatia de tipus axial i/o perifèrica, és una malaltia inflamatòria crònica i heterogènia que engloba patrons d'afectació reumatològica (artritis, dactilitis, dolor inflamatori, entesitis, limitació de moviment, rigidesa matutina) i d'afectació dermatològica (lesions cutànies, lesions unguials). Pot

presentar-se en forma monoarticular lleu de bon pronòstic, fins a una forma poliarticular erosiva i destructiva. L'heterogenicitat de patrons de l'APs inclou: artritis oligoarticular asimètrica (predominantment afectació d'extremitats), artritis simètrica (similar a AR), artritis perifèrica o interfalàngica distal, artritis de predomini axial i, artritis mutilant (presentació més agressiva i destructiva). L'APs es manifesta en un 20-30% de pacients prèviament diagnosticats de psoriasi, també pot presentar-se en pacients que no mostraven anteriorment afectació dermatològica[13]; l'afectació reumatològica i l'afectació dermatològica generalment no es correlacionen. L'APs afecta per igual a homes i a dones; pot manifestar-se a qualsevol edat, més freqüentment entre els 30 i els 50 anys. L'etiologia de l'APs és desconeguda; se sap que intervenen factors genètics (familiars amb psoriasi, AR, APs), immunològics i/o ambientals (infeccions, estrès emocional, estrès físic, traumatismes). La patogènesi de l'APs implica la sobreexpressió de citocines vinculades a Th1 (TNF-α, IFN-γ, IL2) i la sobreexpressió de la via de senyalització IL23-Th17-IL17 (IL17A, IL17F, IL22, IL23, IL26, TNF-α).[13,16,17] La instauració del tractament farmacològic tindrà en consideració: la manifestació predominant de l'APs (perifèrica, axial o mixta), la gravetat de la malaltia (grau d'activitat, extensió, impacte sobre la qualitat de vida del pacient) i les comorbiditats associades. L'arsenal terapèutic de l'APs engloba: tractament sistèmic i tractament tòpic. Els símptomes i els signes de la malaltia lleu poden controlar-se amb AINEs via oral i tractament tòpic. Via tòpica s'inclouen: corticoesteroides tòpics de diferents potències (beclometasona, clobetasol propionat, hidrocortisona), anàlegs de vitamina D (calcipotriol, calcitriol), retinoides tòpics (tazarotè) i inhibidors de la calcineurina (pimecrolimús, tacrolimús). En pacients amb activitat moderada o greu, pot requerir-se tractament sistèmic amb: cDMARDs (ciclosporina, leflunomida, metotrexat), fototeràpia, bDMARDs amb activitat anti-TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), bDMARDs amb activitat anti-IL12/IL23 (ustekinumab), bDMARDs amb activitat anti-IL17A (secukinumab, ixekinumab), bDMARDs amb activitat anti-IL23 (guselkumab, risankizumab), bDMARDs amb activitat anti-CD80/86 (abatacept), inhibidors de fosfodiesterasa 4 (apremilast) i/o inhibidors de JAK (tofacitinib, upadacitinib). Els pacients amb afectació dermatològica que segueixin tractament sistèmic, poden tenir indicat el manteniment dels agents tòpics per reduir manifestacions psoriàsiques i dosi de fàrmacs sistèmics.

LA DERMATITIS ATÒPICA

La dermatitis atòpica (DA), o èczema atòpic, és una malaltia dermatològica inflamatòria crònica que presenta com a simptomatologia principal: pruït de la pell. El pruït, d'intensitat variable i predominant a la nit, provoca el rascat de la pell ocasionant lesions que precipiten l'eritema, la liquenificació, la xerosi i la descamació de la pell. La DA és considerada avui dia una malaltia més prevalent en infants que en adults i, pot manifestar-se amb altres malalties atòpiques o al·lèrgiques com: la rinoconjuntivitis al·lèrgica, l'asma bronquial i/o les al·lèrgies alimentàries.[18,19] La patogènia de la DA s'ha vinculat al desequilibri entre les respostes dels limfòcits Th2, Th22, Th17/IL23 i Th1; amb un predomini de la resposta Th2. La disfunció de la barrera epidèrmica és, entre d'altres causes, secundària a la desregulació de citocines vinculades a Th2: IL4, IL13, IL31 i IL33.[13] Les citocines IL4 i IL13 representen actualment l'element clau de la resposta inflamatòria en la DA.[13] La resposta Th2 també es tradueix en el reclutament d'eosinòfils via IL5 i en l'alliberament d'immunoglobulina E específica d'antigen via STAT.[13,19] Entre l'arsenal terapèutic de la DA trobem: tractament tòpic i tractament sistèmic. L'objectiu del tractament tòpic és reduir els símptomes i prevenir les exacerbacions mitjançant l'ús d'emol·lients, de corticoesteroides de diferents potències (clobetasol propionat, fluocinolona acetònid, hidrocortisona) i/o, d'inhibidors de la calcineurina (pimecrolimús, tacrolimús). En pacients amb malaltia moderada o greu, pot indicar-se tractament sistèmic amb: antihistamínics (dexclorfeniramina, difenhidramina, hidroxizina), corticosteroides orals (prednisona), fototeràpia, agents immunosupressors (azatioprina, ciclosporina, metotrexat, micofenolat de mofetil), biològics dirigits a la inhibició de la via IL4/IL13 (dupilumab, tralokinumab) i inhibidors de JAK (baricitinib, upadacitinib).

LA COLITIS ULCEROSA

La colitis ulcerosa (CU) és una malaltia inflamatòria intestinal que afecta predominantment la zona del còlon i el recte amb diferents graus d'extensió i gravetat (proctitis, colitis esquerra o distal, colitis extensa o pancolitis). La CU afecta per igual a ambdós sexes; pot manifestar-se a qualsevol edat, presenta un pic d'incidència entre els 15 i els 25 anys. L'etiologia de la malaltia és desconeguda, però s'hipotetitza una predisposició genètica afavorida per factors ambientals i immunològics. La CU és un trastorn complex, comparteix amb la malaltia de Crohn (MC) símptomes com ara el dolor abdominal i la diarrea, la qual implica pèrdua de pes i fatiga. La CU i la MC són entitats clíniques diferents que deriven de perfils particulars i comuns de citocines. Ambdues entitats clíniques presenten nivells elevats de: TNF-α, IL8, IL10, IL12, IL18, IL21 i, IL27.[13] La CU es relaciona amb una major expressió de limfòcits Th2 (IL5, IL13, IL33), el seu perfil de citocines característic és: IL1, IL5, IL13, IL15, IL33 i, factor de creixement tissular (TGF)-beta.[13] La MC es vincula amb

una major expressió de limfòcits Th1/Th17 (IL17, IL23, IFN-γ), el seu perfil de citocines característic és: IL6, IL7, IL17, IL23, IL32 i, IFN-γ.[13] El diagnòstic de la CU s'estableix segons als símptomes clínics, descartant les causes infeccioses, i a la confirmació a través de proctosigmoidoscòpia o colonoscòpia i biòpsia. L'activitat de la malaltia s'estratifica en: lleu, moderada i greu; es tenen en compte: simptomatologia, alteracions analítiques i paràmetres endoscòpics. L'extensió, el patró i l'activitat de la CU determinen l'elecció del tractament farmacològic; es recomana una estratègia de tractament esglaonada per induir i mantenir la remissió clínica. Entre els tractaments per la CU trobem: els 5-aminosalicílics (primera línia en malaltia lleu-moderada), els corticoesteroides (en malaltia extensa moderada a greu, per induir remissió), l'azatioprina i la mercaptopurina (per al manteniment de la remissió) i, la ciclosporina, els fàrmacs biològics i els inhibidors de JAK (tofacitinib, filgotinib) com a segona línia en pacients que no responen o presenten contraindicacions o intolerància al tractament sistèmic convencional. Entre els fàrmacs biològics indicats per al tractament de la CU: biològics amb activitat anti-TNF (adalimumab, infliximab), biològics amb activitat anti-IL12/IL23 (ustekinumab) i biològics amb activitat antiintegrina $\alpha_4\beta_7$ (vedolizumab).

ELS INHIBIDORS DE JANUS KINASA

Els inhibidors de JAK, o JAKinibs, són petites molècules sintètiques que es dissenyen de forma racional, buscant una activitat dirigida sobre els enzims JAK. La desregulació de la via JAK-STAT que caracteritza les IMIDs implica, entre d'altres, la transcripció de gens relacionats amb la inflamació. Una primera generació de JAKinibs, definida per una modesta selectivitat entorn una o vàries isoformes JAK, està constituïda per fàrmacs com: ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib i peficitinib. La inhibició de vàries isoformes JAK, es manifesta amb un risc superior de presentar efectes no desitjables al tractament, efectes adversos, com ara la toxicitat hematològica per la supressió de l'activitat JAK2. Entre els JAKinibs de primera generació comercialitzats a Espanya i amb indicació a fitxa tècnica per al tractament d'IMIDs, en trobem: tofacitinib[5-6] i baricitinib[7-8]. La preocupació entorn la seguretat d'aquesta primera generació de fàrmacs obre pas al desenvolupament de molècules amb major selectivitat. La segona generació de JAKinibs, dissenyada per al tractament de les IMIDs, presenta un perfil d'inhibició preferent cap a la isoforma JAK1, inclou: upadacitinib, filgotinib i abrocitinib. Upadacitinib[9-10] i filgotinib[11-12], estan actualment comercialitzats a Espanya. Abrocitinib, amb data d'octubre de 2022, es troba en estudi de preu per a la indicació autoritzada de dermatitis atòpica moderada a greu en adults candidats a tractament sistèmic.[20-22] La inhibició entorn la isoforma TYK2, és representada per deucravacitinib, inhibidor al·lostèric recentment aprovat per la *Food and Drug Administration* (FDA) per al tractament de la psoriasi en placa moderada a severa en pacients candidats a teràpia sistèmica o fototeràpia[23]; no aprovat a hores d'ara a Europa. Entre els JAKinibs en fases de desenvolupament destaquen: brepocitinib (PF-06700841)[24], amb un mecanisme d'inhibició dual TYK2/JAK1, i ritlecitinib (PF-06651600), com a inhibidor selectiu JAK3[25].

Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib, són els JAKinibs disponibles actualment a Espanya amb indicació aprovada per al tractament de les IMIDs. Són medicaments de diagnòstic hospitalari: requereixen la prescripció del fàrmac per part d'un metge especialista qui diagnostica i fa seguiment de la malaltia. La dispensació d'aquests medicaments és exclusivament hospitalària (MHDA): els JAKinibs requereixen control de les dispensacions i seguiment del tractament per part de farmacèutics especialistes en farmàcia hospitalària.

TOFACITINIB

Tofacitinib forma part de la primera generació de JAKinibs, és el primer JAKinib aprovat per al tractament de les IMIDs. Actua inhibint de forma reversible i competitiva JAK1 i JAK3, mostra certa activitat inhibitòria sobre JAK2. Té indicació terapèutica, segons fitxa tècnica, en: artritis reumatoide, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant, colitis ulcerosa i, artritis idiopàtica juvenil.[1] La seva forma farmacèutica, actualment comercialitzada a Espanya, és el comprimit recobert amb pel·lícula.[5,6] Les presentacions disponibles són de 5 mg[5] i de 10 mg[6] de tofacitinib. La via d'administració és oral, amb aliments o sense, podent-se triturar per a aquells pacients amb dificultat de deglució.[1] S'administra amb una posologia, recomanada a fitxa tècnica, de dos cops al dia.[1] L'absorció de tofacitinib és ràpida, obtenint-ne concentracions plasmàtiques màximes en un temps d'entre 30 minuts i 1 hora.[1] La seva biodisponibilitat oral és del 74%.[1] Un 40% de tofacitinib circulant es troba unit a proteïnes plasmàtiques, preferentment albúmina.[1] Tofacitinib s'elimina aproximadament en un 70% per metabolisme hepàtic i en un 30% per excreció renal.[1] El seu metabolisme principal és via CYP3A4, amb una contribució menor del CYP2C19.[1] Es recomana reduir la dosi de tofacitinib en el tractament concomitant amb inhibidors potents de CYP3A4 (exemple, ketoconazol) i inhibidors potents de CYP2D19 i moderats de CYP3A4 (exemple, fluconazol).[1] No es recomana l'administració concomitant de tofacitinib amb inductors potents de CYP3A4 (exemple, rifampicina).[1] En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh B), insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh

C) i/o insuficiència renal greu (aclariments de creatinina inferiors a 30 ml/min, inclosos els pacients en hemodiàlisi) es recomana l'ajust de la dosi de tofacitinib.[1] Entre els possibles efectes adversos descrits a fitxa tècnica, trobem: infeccions (s'inclou la reactivació vírica), trastorns gastrointestinals (nàusees, vòmits, diarrees, dolor abdominal, gastritis, dispèpsia, perforacions gastrointestinals), trastorns generals (insomni, cefalea, parestèsies, edema perifèric, pirèxia, fatiga), trastorns de la pell (erupció, pruïja, eritema), trastorns musculoesquelètics (artràlgia, inflamació articular, tendinitis, dolor musculoesquelètic), trastorns respiratoris (tos, dispnea, congestió sinusal, malaltia pulmonar intersticial), trastorns hepatobiliars (elevació de les transaminases hepàtiques, esteatosi hepàtica), anomalies hematològiques (anèmia, limfopènia, leucopènia, neutropènia), alteració del perfil metabòlic (hipoglucèmia en pacients en tractament antidiabètic, dislipidèmia, hiperlipidèmia, deshidratació), trastorns cardiovasculars (notificats esdeveniments de trombosi venosa profunda i d'embòlia pulmonar, infart de miocardi, hipertensió), neoplàsia maligna (notificats casos de càncer de pell no melanoma, neoplàsia de pulmó, limfoma), lesions traumàtiques (fractures, esquinç de lligaments, esquinç muscular).[1] Precaucions especials cal tenir presents en pacients amb: edat superior a 65 anys, factors de risc de tromboembolisme venós, factors de risc de perforació intestinal o de diverticulitis, infeccions, malalties concomitants que puguin predisposar a un major risc d'infeccions (exemple, diabetis mellitus), reactivació viral, esdeveniments cardiovasculars adversos majors (inclòs l'infart de miocardi), neoplàsia maligna, síndrome limfoproliferatiu, càncer de pell no melanoma, malaltia pulmonar intersticial i/o, alteració de paràmetres analítics (recompte de limfòcits, recompte de neutròfils, nivell d'hemoglobina, perfil hepàtic, perfil lipídic).[1] Altres presentacions de tofacitinib actualment no comercialitzades a Espanya són: tofacitinib 1 mg/ml solució oral (disponible com a medicament en situacions especials prèvia sol·licitud a l'AEMPS) i tofacitinib 11 mg comprimits d'alliberació perllongada.

BARICITINIB

Baricitinib, JAKinib de primera generació, actua inhibint preferentment, de forma reversible i competitiva, JAK1 i JAK2. Té indicació terapèutica, segons fitxa tècnica, en: artritis reumatoide i dermatitis atòpica.[2] La seva forma farmacèutica, actualment comercialitzada a Espanya, és el comprimit recobert amb pel·lícula.[7,8] Les presentacions disponibles són de 2 mg[7] i de 4 mg[8] de baricitinib. La via d'administració és oral, amb aliments o sense.[2] S'administra amb una posologia, recomanada a fitxa tècnica, d'un cop al dia.[2] L'absorció de baricitinib és ràpida, obtenint-ne concentracions plasmàtiques màximes en un temps d'entre 30 minuts i 3 hores.[2] La seva biodisponibilitat oral és del 79%.[2] Un 50% de baricitinib circulant es troba unit a proteïnes plasmàtiques.[2] El metabolisme de baricitinib és via CYP3A4, amb menys del 10% de la dosi sotmesa a biotransformació, no s'han detectat metabòlits quantificables en sang.[2] L'administració conjunta de baricitinib amb ketoconazol (potent inhibidor CYP3A4) o rifampicina (potent inductor CYP3A4) no ha suposat canvis significatius en l'exposició a baricitinib.[2] Baricitinib s'excreta de forma predominant com a principi actiu inalterat, per orina i per femta.[2] L'eliminació renal és el principal mecanisme d'aclariment de baricitinib, a través de la filtració glomerular i de la secreció activa per OAT3, Pgp, BCRP i MATE2-K.[2] Es recomana una dosi de baricitinib 2 mg al dia en administració conjunta amb potents inhibidors OAT3, com ara probenecid.[2] En l'ús concomitant de baricitinib amb inhibidors OAT3 de menor potència, com ara ibuprofè i diclofenac, no s'espera una interacció clínicament rellevant.[2] L'administració conjunta de baricitinib amb ciclosporina (inhibidor Pgp/BCRP) o metotrexat (substrat d'OAT3 i de BCRP) no ha mostrat efectes clínicament significatius.[2] Un 75% de la dosi administrada s'elimina per orina, un 20% de la dosi s'elimina a través de la femta.[2] Es recomana l'ajust de la dosi de baricitinib en pacients amb aclariment de creatinina entre 30 ml/min i 60 ml/min i/o, amb edat igual o superior a 75 anys.[2] En pacients amb control sostingut de la malaltia i/o antecedents d'infeccions cròniques o recurrents, es valorarà l'ajust de la dosi.[2] Entre els possibles efectes adversos descrits a fitxa tècnica, trobem: infeccions (s'inclou la reactivació vírica), nàusees i dolor abdominal, erupció de la pell i acne, elevació de les transaminases hepàtiques, anomalies hematològiques (trombocitosis, neutropènia), alteració del perfil metabòlic (hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia), trastorns cardiovasculars (notificats esdeveniments de trombosi venosa profunda i embòlia pulmonar en pacients tractats amb JAKinibs), neoplàsia maligna.[2] No es recomana l'ús de baricitinib en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C) i/o insuficiència renal greu (aclariments de creatinina inferiors a 30 ml/min).[2] Precaucions especials cal tenir presents en pacients amb: infeccions, reactivació viral, alteració de paràmetres analítics (recompte de limfòcits, recompte de neutròfils, nivell d'hemoglobina, perfil hepàtic, perfil lipídic), neoplàsia maligna, factors de risc de tromboembolisme venós i/o, factors de risc de perforació intestinal o de diverticulitis.[2]

UPADACITINIB

Upadacitinib és un JAKinib de segona generació que inhibeix reversiblement i competitiva JAK1, mostra mínima activitat inhibitòria sobre JAK3. Té indicació terapèutica, segons fitxa

tècnica, en: artritis reumatoide, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant i, dermatitis atòpica.[3] La seva forma farmacèutica, actualment comercialitzada a Espanya, és el comprimit d'alliberació perllongada.[9,10] Les presentacions disponibles són de 15 mg[9] i de 30 mg[10] d'upadacitinib. La via d'administració és oral, amb aliments o sense. Els comprimits han d'empassar-se sencers: no s'han de partir, triturar ni mastegar.[3] S'administra amb una posologia, recomanada a fitxa tècnica, d'un cop al dia.[3] Upadacitinib s'absorbeix en un temps màxim d'entre 2 i 4 hores.[3] Un 52% d'upadacitinib circulant es troba unit a proteïnes plasmàtiques.[3] El seu metabolisme principal és via CYP3A4, amb una contribució menor del CYP2D6.[3] Es recomana considerar alternatives als inhibidors potents de CYP3A4 (entre els quals: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina) i als inductors potents de CYP3A4 (entre els quals: rifampicina, fenitoïna) quan corresponguin a tractaments de llarg termini, per interacció amb upadacitinib.[3] Upadacitinib s'elimina de forma predominant com a principi actiu inalterat, per orina (24%) i femta (38%).[3] Aproximadament el 34% de la dosi d'upadacitinib s'excreta en forma de metabòlits, no s'han identificat metabòlits actius.[3] L'ús d'upadacitinib es contraindica en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C).[3] No es recomana upadacitinib a la dosi de 30 mg al dia en pacients amb insuficiència renal greu (aclariments de creatinina inferiors al 30 ml/min).[3] Per a pacients amb edat superior a 65 anys la dosi recomanada és de 15 mg un cop al dia.[3] Entre els possibles efectes adversos descrits a fitxa tècnica, trobem: infeccions (s'inclou la reactivació vírica), nàusees i dolor abdominal, mal de cap i fatiga, erupció de la pell i acne, elevació de les transaminases hepàtiques, anomalies hematològiques (anèmia, limfopènia, neutropènia), alteració del perfil metabòlic (hipercolesterolèmia, hiperlipèmia i hipertrigliceridèmia), trastorns cardiovasculars (notificats esdeveniments de trombosi venosa profunda i embòlia pulmonar en pacients tractats amb JAKinibs), neoplàsia maligna (notificats casos de càncer de pell no melanoma).[3] Precaucions especials cal tenir presents en pacients amb: factors de risc cardiovascular, factors de tromboembolisme venós, factors de risc de perforació intestinal o de diverticulitis, infeccions, reactivació viral, neoplàsia maligna, càncer de pell no melanoma i/o, alteració de paràmetres analítics (recompte de limfòcits, recompte de neutròfils, nivell d'hemoglobina, perfil hepàtic, perfil lipídic).[3]

FILGOTINIB

Filgotinib és un JAKinib de segona generació que inhibeix reversiblement i competitiva JAK1, mostra mínima activitat inhibitòria sobre JAK2. Té indicació terapèutica, segons fitxa tècnica, en: artritis reumatoide i colitis ulcerosa.[4] La seva forma farmacèutica, actualment comercialitzada a Espanya, és el comprimit recobert amb pel·lícula.[11,12] Les presentacions disponibles són de 100 mg[11] i de 200 mg[12] de filgotinib. La via d'administració és oral, amb aliments o sense. Es recomana empassar-se els comprimits sencers; no s'ha estudiat si els comprimits es poden partir, triturar o mastegar.[4] S'administra amb una posologia, recomanada a fitxa tècnica, d'un cop al dia.[4] L'absorció de filgotinib és ràpida, obtenint-ne concentracions plasmàtiques màximes en un temps d'entre 2 i 3 hores.[4] Filgotinib es metabolitza majoritàriament per la carboxilesterasa-2 (CES-2) i, de forma minoritària per la carboxilesterasa-1.[4] CES-2 pot inhibir-se *in vitro* per medicaments com el fenofibrat, el carvedilol, el diltiazem o la simvastatina.[4] Es desconeixen les rellevàncies clíniques d'aquestes interaccions.[4] GS-829845 és el principal metabòlit actiu de filgotinib, 10 vegades menys potent que el principi actiu original.[4] El percentatge d'unió a proteïnes plasmàtiques de filgotinib i de GS-829845 és baix: un 55-59% i un 39-44% d'unió, respectivament.[4] El coeficient sang/plasma de filgotinib oscil·la entre 0.85-1.1, indicant una distribució no preferencial cap a les cèl·lules sanguínies.[4] Filgotinib i GS-829845 són substrats del transportador de glicoproteïna P.[4] De la dosi administrada, s'elimina en forma de filgotinib i dels seus metabòlits, un 86% per orina i un 14% per femta.[4] Es recomana ajustar la dosi de filgotinib en pacients amb edat igual o superior a 75 anys i/o amb aclariment de creatinina entre 15 ml/min i 60 ml/min.[4] Entre els possibles efectes adversos descrits a fitxa tècnica, trobem: infeccions (s'inclou la reactivació vírica), nàusees, anomalies hematològiques (limfopènia, neutropènia), mareig, alteració del perfil lipídic (hipercolesterolèmia), trastorns cardiovasculars (notificats esdeveniments de trombosi venosa profunda i embòlia pulmonar en pacients tractats amb JAKinibs), disminució de la fertilitat masculina, neoplàsia maligna (notificats casos de càncer de pell no melanoma).[4] No es recomana l'ús de filgotinib en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C), aclariment de creatinina inferior a 15 ml/min i/o, intolerància hereditària a galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa.[4] Precaucions especials cal tenir presents en pacients amb: infeccions, malalties concomitants que puguin predisposar major risc a infeccions (exemple, diabetis mellitus), reactivació viral, alteració de paràmetres analítics (recompte de limfòcits, recompte de neutròfils, nivell d'hemoglobina, perfil hepàtic, perfil lipídic), neoplàsia maligna, càncer de pell no melanoma, desig reproductiu (risc d'infertilitat masculina), factors de risc cardiovascular, factors de risc de tromboembolisme venós i/o, factors de risc de perforació intestinal o de diverticulitis.[4]

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

La inhibició dels enzims JAK resulta en el bloqueig de les vies de senyalització de múltiples citocines proinflamatòries amb paper central en la patogènesi de les IMIDs. Fins al moment, dues generacions de JAKinibs han demostrat efectivitat i seguretat en la pràctica clínica de malalties com: l'artritis reumatoide, l'artritis idiopàtica juvenil, l'espondilitis anquilosant, l'artritis psoriàsica, la dermatitis atòpica i la colitis ulcerosa. Són fàrmacs posicionats en l'activitat moderada a greu d'aquestes malalties, en pacients candidats a tractament sistèmic. En el cas de les malalties reumatològiques com l'artritis reumatoide, s'indiquen quan l'objectiu terapèutic no ha estat assolit amb els cDMARDs, posicionant-se en el mateix nivell que els bDMARDs.[26] L'elecció del tractament amb JAKinib o bDMARD dependrà de les característiques i preferències del pacient i/o la presència de comorbiditats.[26] D'esperar és, que en un futur pròxim, nous JAKinibs comparteixin èxit terapèutic amb els actuals disponibles, en aquestes i d'altres IMIDs. La síndrome de Sjögren, el lupus eritematós sistèmic, l'esclerodèrmia, la polimiositis, l'alopècia areata, el vitiligen o la malaltia de Crohn, podrien properament sumar-se al ventall de malalties tractades amb inhibidors de JAK. Altres formes farmacèutiques de JAKinibs no orals, com les presentacions tòpiques per al tractament de la psoriasi, la dermatitis atòpica o determinades malalties oculars, vindrien en camí pròximament. A mode de conclusió, les experiències en la pràctica clínica de tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib dibuixen, en el camp de les IMIDs, nous reptes prometedors als quals s'aniran donant resposta en els propers anys. ■

Bibliografia

1. Fitxa tècnica Xeljanz® (tofacitinib) [Internet]. European Medicines Agency (EMA) [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf
2. Fitxa tècnica Olumiant® (baricitinib) [Internet]. European Medicines Agency (EMA) [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf
3. Fitxa tècnica Rinvoq® (upadacitinib) [Internet]. European Medicines Agency (EMA) [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf
4. Fitxa tècnica Jyseleca® (filgotinib) [Internet]. European Medicines Agency (EMA) [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_es.pdf
5. Situació de finançament de tofacitinib 5 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=715785
6. Situació de finançament de tofacitinib 10 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=723498
7. Situació de finançament de baricitinib 2 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=715262
8. Situació de finançament de baricitinib 4 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=715264
9. Situació de finançament d'upadacitinib 15 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=727711
10. Situació de finançament d'upadacitinib 30 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=731564
11. Situació de finançament de filgotinib 100 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=729350
12. Situació de finançament de filgotinib 200 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=729352
13. Virtanen, Anniina T.; Haikarainen, Teemu; Raivola, Juuli; Silvennoinen, Olli. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. BioDrugs. 2019 January; 33:15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w.
14. Komatsu, Noriko; Takayanagi, Hiroshi. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. Front Immunol. 2012 Apr 13;3:77. doi: 10.3389/fimmu.2012.00077.
15. Pedersen, Susanne Juhl; Maksymowych, Walter P. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. Curr Rheumatol Rep. 2019 Nov 11;21(10):58. doi: 10.1007/s11926-019-0856-3.
16. Veale, Douglas J; Fearon, Ursula. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018 Jun 2;391(10136):2273-2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4.
17. Vecellio, Matteo; Hake, Vivien Xanath; Davidson, Connor; Carena, Maria Cristina; Wordsworth, B. Paul; Selmi, Carlo. The IL-17/IL-23 Axis and Its Genetic Contribution to Psoriatic Arthritis. Front Immunol. 2021 Jan 7;11:596086. doi: 10.3389/fimmu.2020.596086.
18. Howell, Michael D; Fitzsimons, Carolyn; Smith, Paul A. JAK/STAT inhibitors and other small molecule cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120:367-375. doi: 10.1016/j.anai.2018.02.012.
19. Rerknimitr, Pawinee; Otsuka, Atsushi; Nakashima, Chisa; Kabashima Kenji. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: Barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. Inflammation and Regeneration. 2017;37:14. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7.
20. Situació de finançament de abrocitinib 50 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/eu/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=732469
21. Situació de finançament d'abrocitinib 100 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/eu/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=732470
22. Situació de finançament d'abrocitinib 200 mg. Nomenclátor de agosto 2022 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España [Consulta: agost 2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/eu/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=732471
23. Prescribing information: Sotyktu® (deucravacitinib) [Internet]. Food and Drug Administration (FDA) [Consulta: octubre 2022]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214958s000lbl.pdf
24. Zhou Y, Li X, Shen R, Wang X, Zhang F, Liu S, Li D, Liu J, Li P, Yan Y, Dong P, Zhang Z, Wu H, Zhuang L, Chowdhury R, Miller M, Issa M, Mao Y, Chen H, Feng J, Li J, Bai C, He F, Tao W. Novel Small Molecule Tyrosine Kinase 2 Pseudokinase Ligands Block Cytokine-Induced TYK2-Mediated Signaling Pathways. Front Immunol. 2022 May 20;13:884399. doi: 10.3389/fimmu.2022.884399.
25. Chen C, Lu D, Sun T, Zhang T. JAK3 inhibitors for the treatment of inflammatory and autoimmune diseases: a patent review (2016-present). Expert Opin Ther Pat. 2022 Mar;32(3):225-242. doi: 10.1080/13543776.2022.2023129.
26. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de filgotinib per al tractament de l'artritis reumatoide. [Internet]. Servei Català de la Salut (CatSalut) [Consulta: octubre 2022]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/filgotinib-ar/acord-cft-siscat-filgotinib-ar.pdf

Maneig nutricional en anorèxia nerviosa greu: a propòsit d'un cas

Marta Albanell Fernández
Farmacèutica resident. Servei de Farmàcia, Àrea del Medicament. Hospital Clínic de Barcelona.

Joana López Rull
Estudiant de Farmàcia. Universitat de Barcelona (UB).

Maria Teresa Miana
Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia, Àrea del Medicament. Hospital Clínic de Barcelona
.

Paraules clau:
anorèxia
síndrome de realimentació
nutrició

INTRODUCCIÓ

L'anorèxia nerviosa (AN) és la patologia psiquiàtrica amb major índex de mortalitat. És la causa més habitual de pèrdua de pes en dones joves i el motiu més habitual d'ingrés entre nens i adults amb patologia psiquiàtrica. Anualment, 1 de cada 100-300 dones joves pateixen AN. El 80-90% dels adolescents que la pateixen són dones, amb una mitjana d'edat d'inici en els 15 anys[1].

La patologia es caracteritza per la pèrdua continuada de pes i la preocupació excessiva per tots els aspectes relacionats amb la dieta. És usual la negació del problema, especialment en els primers estadis de la malaltia [1,2].

Les causes d'AN són múltiples i de diferents orígens. Generalment, afecta persones amb baixa autoestima, tendència al perfeccionisme, inestabilitat afectiva, inseguretat, etc. És freqüent l'èxit acadèmic o professional, però amb inseguretat en l'àmbit emocional. A vegades, existeixen causes precipitants que poden provocar que es desencadeni aquest trastorn en persones predisposades.

El tractament consta tant de recuperació ponderal com de teràpia psicològica per treballar sobre les causes de la qüestió. La majoria de pacients requereixen tractament ambulatori, però en certes situacions que suposen un compromís vital es requereix ingrés hospitalari per estabilitzar hemodinàmicament al pacient[2].

Entre les principals conseqüències que pot produir aquesta patologia es troben: alteracions cardiovasculars, principalment bradicàrdia sinusal i prolongació de l'interval QTc; alteracions electrolítiques: hipopotassèmia i hiponatrèmia; alteracions bioquímiques: hipoglucèmia i disminució de la concentració de prealbúmina com a conseqüència de l'estat prolongat de desnutrició; alteracions òssies: osteopènia i osteoporosi, que en determinats casos poden ser irreversibles, alteracions gastrointestinals, com distensió abdominal, nàusees i sacietat precoç.

Una altra de les alteracions que pot requerir ingrés hospitalari és la síndrome de realimentació (SR) caracteritzada per l'alteració metabòlica que es desencadena quan es reinicia el suport nutricional en un pacient amb desnutrició prolongada. Generalment, succeeix als 2-5 dies de la reintroducció de la ingesta. Es desencadena una alteració del balanç de fluids, anomalies electrolítiques (hipofosfatèmia, hipopotassèmia i hipomagnesèmia), alteracions en el metabolisme hidrocarbonat i dèficits vitamínics. Tot això pot comportar l'aparició de complicacions neurològiques, respiratòries, cardíaques, neuromusculars i hematològiques. En pacients amb risc de SR resulta essencial la intervenció de professionals sanitaris per tal de preparar un pla nutricional ajustat a les característiques del pacient i així minimitzar les seves conseqüències[3,4].

DESCRIPCIÓ DEL CAS

2.1 DESCRIPCIÓ GENERAL DEL PACIENT:

Dona de 38 anys, natural de València (Espanya). Sense al·lèrgies medicamentoses conegudes. Diagnosticada als 14 anys de trastorn de la

conducta alimentària (TCA) subtipus AN (tipus restrictiu) de llarga evolució i gravetat extrema. Des del 2013 es troba ingressada de forma involuntària i permanent en un centre de trastorns de la conducta alimentària.

Antecedents patològics:

1. AN de tipus restrictiu des de fa més de 24 anys.
2. Amenorrea de llarga evolució (>15 anys) a causa de l'AN.
3. Encefalopatia tòxic-metabòlica al 2014 (precisa tractament anticomicial).

Medicació oral habitual:

- Levetiracetam 500 mg: 1-0-1
- Clomipramina 10 mg: 0-0-1
- Pantoprazol 40 mg: 1-0-0
- Lorazepam 1 mg: 0-0-1 (si precisa)

És derivada a l'hospital per pèrdua de 3 kg de pes en les últimes dues setmanes amb negativa a la ingesta i realització de proves complementàries amb compromís del risc vital. Des del centre on està ingressada afirmen conductes purgatives amb vòmits i diarrees tot i que la pacient els nega. Pes actual 26 kg; Índex de Massa Corporal (IMC) 10,3 kg/m^2.

La pacient refereix empitjorament amb pèrdua de control de les ingestes des de juny-juliol 2021 arran de l'aïllament per COVID-19 positiu. Per aquesta situació no presentava una vigilància tan estreta i aprofitava per llençar menjar i amagar-lo. Seguia una dieta de protecció gàstrica i no manifesta conductes purgatives ni ús de laxants durant l'ingrés en el centre, tot i això, ha perdut 3kg en les últimes setmanes. Finalment, es procedeix a l'ingrés de forma involuntària per ordre judicial per recuperació ponderal mitjançant via enteral o parenteral si fos necessari. Des del centre estableixen com a objectiu assolir 30 kg de pes.

Dades clíniques en el moment de l'ingrés:

Freqüència cardíaca (FC): 114 bpm, Tensió arterial (TA): 101/89 mmHg, Temperatura (T): 35,2°C, Saturació O_2: 99%

Bioquímica general en sèrum:

- PCR: <0,4 mg/dL [<1,00 mg/dL]
- **Glucosa: 44 mg/dL [65-110 mg/dL]**
- Creatinina: 0,75 mg/dL [0,3-1,3 mg/dL]
- **Nitrogen ureic en sang (BUN): 27 mg/dL [6-25 mg/dL]**
- **Aspartat aminotransferasa (ASAT): 66 U/L [5-40 U/L]**
- **Alanina aminotransferasa (ALAT): 46 U/L [5-40 U/L]**
- **Bilirubina total: 2,8 mg/dL [<1,2 mg/dL]**
- **Amilasa: 263 U/L [20-104 U/L]**
- **Lipasa: 82 U/L [<53 U/L]**
- Proteïnes totals: 77 g/L [63-80 g/L]
- Albúmina: 43 g/L [34-48 g/L]
- **Potassi (K): 3,2 mEq/L [3,5-5,5 mEq/L]**
- Fosfat (P): 2,9 mg/dL [2,3-4,3 mg/dL]
- Magnesi (Mg): 2,3 mg/dL [1,8-2,6 mg/dL]
- Calci (Ca): 9,8 mg/dL [8,5-10,5 mg/dL]
- Zinc: 61 mcg/dL [59-110 -mcg/dL]
- Prealbúmina: 0,103 g/L [0,2 -0,36 g/L]

Taula 1. Aportació dels requisits energètics: macronutrients i micronutrients de la nutrició parenteral durant l'ingrés.

Composició NP	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9
Aminoàcids (g)	4	4	6	7	7	7	7	7	7
Glucosa (g)	50	50	75	100	125	150	150	150	150
Lípids (g) (MCT/LCT/ω-3)	0	20	20	20	25	25	30	30	30
Electròlits (mEq)									
Sodi (Na)	40	30	30	30	20	30	20	20	20
Potassi (K)	60	60	60	60	60	60	50	50	50
Clor (Cl)	40	40	60	60	60	60	50	50	50
Calci (Ca)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Magnesi (Mg)	15	15	10	10	10	10	10	10	10
Fòsfor (P) (mmol)	30	25	15	15	10	15	10	10	10
Micronutrients/ Altres									
Polivitamínic (mL)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Multioligoelements (mL)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Zinc (mcg)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Carnitina (g)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Volum total (mL)	1130	1350	1275	1215	1375	1450	1500	1500	1500
Kcal	300	500	650	775	925	1025	1075	1075	1075

NP: nutrició parenteral, MCT: triglicèrids de cadena mitjana, LCT: triglicèrids de cadena llarga, ω-3: àcids grassos omega-3.

Problemes de salut a l'ingrés:

1. Compromís de l'estat vital per infra pès extrem en pacients amb AN de llarga evolució.
2. Possible SR després de la reintroducció de la dieta oral o el tractament amb nutrició parenteral.
3. Negativa de la pacient a la col·laboració en el maneig psiquiàtric del TCA.

2.2 DESCRIPCIÓ DEL PROBLEMA DE SALUT:

Subjectiu

La pacient es mostrà disconforme amb la decisió de l'ingrés, ja que tot i acceptar la seva malaltia i reconèixer el seu TCA des de fa 24 anys, no volia ingressar per negativa persistent a curar-se. Es mostrà dèbil i decaiguda, amb discurs centrat en la negativa a curar-se. Repetia reiterades vegades que aquest ingrés seria com els anteriors on recuperava pes i després de l'alta tornava a perdre'l. Va impressionar el seu estat caquèctic i el seu cos cobert per lanugen. La pal·lidesa cutània i la debilitat dels cabells feien que aparentés menys edat de la que realment feia. Va ser prou difícil mantenir una conversa amb ella perquè negava la pèrdua de pes i només manifestava la seva voluntat d'obtenir l'alta voluntària, a pesar d'estar ingressada per ordre judicial.

Objectiu

Pacient amb greu estat de malnutrició, amb pes de 26 kg i índex de massa corporal (IMC) 10,3 kg/m^2, considerat segons l'OMS com a primor extrema (IMC<15 kg/m^2). Caquèxia, pal·lidesa cutània, amb tint ictèric. A escala exploratòria s'objectivà força 4/5 en membres superiors amb simetria de predomini proximal, la resta de grups musculars amb força conservada; sensibilitat conservada. Baix estat anímic. Conscient i orientada amb correcte estat d'alerta (Glasgow 15).

La pacient presentà una glucèmia molt baixa (44 mg/dL), juntament amb una bilirubina total elevada i marcadors pancreàtics (amilasa i lipasa) alterats. Els electròlits es trobaven dins l'interval de referència, però la concentració de prealbúmina era baixa (0,103 g/L), indicant un estat nutricional subòptim, tot i que el seu paper com a indicador nutricional ha estat qüestionat en els darrers anys[5,6].

Anàlisi

Avaluació de l'estat nutricional de la pacient i de les magnituds bioquímiques per avaluar si requeria ingrés hospitalari[7] i determinar el millor suport nutricional.

Es van revisar els factors de risc per desenvolupar SR i es complien els següents: AN, pèrdua >5% del pes corporal en un mes, disminució de l'aportació de nutrients (dietes hipocalòriques prolongades) i augment de la pèrdua de nutrients per diarrees[4,7].

Es va determinar la necessitat d'ingrés hospitalari per optimitzar l'estat nutricional, per l'elevat risc de fallada multiorgànica que presentava en el moment de l'ingrés.

Els requisits energètics (RE) es van calcular amb la fórmula d'Harris-Benedict, amb un factor d'estrès 1,2, ja que és la pràctica habitual del centre, tot i que hi ha altres equacions (Müller *et al.*) o mètodes (FitMate; basat en calorimetria indirecta) que han demostrat ser més adequats en AN[8]. Requisits energètics calculats amb Harris-Benedict: 1228 kcal/dia i aplicant l'equació de Müller *et al*: 840 kcal/dia.

Per prevenir les alteracions electrolítiques més habituals del SR (hipofosfatèmia, hipomagnesèmia, hipocalèmia), es va suplementar els primers dies amb dosis més altes de les recomanades de Mg (0,15-0,20 mEq/kg/dia), P (0,5-0,8 mmol/kg/dia) i K (1-3 mEq/kg/dia)[7] i amb suplements vitamínics: tiamina intravenosa (I.V) 100 mg/8h les primeres 48h seguit de 100 mg/24h les següents 48h i fitomenadiona I.V 10 mg/12h[9].

Pla

Es va valorar iniciar dieta per via oral, ja que no presentava cap contraindicació, extremant les mesures de vigilància principalment en el moment de les ingestes. En cas de negativa a la via oral i/o episodis de purga es traslladaria a la sala d'intermedis d'unitat de cures intensives (UCI) per posar en marxa suport nutricional per via parenteral degut a l'elevat risc de realimentació i al compromís vital que presentava [7,9–11].

Després de dos dies d'ingrés amb ingesta oral escassa, es va decidir començar amb nutrició parenteral (NP) concomitant amb ingesta per via oral i afegir suplements nutricionals orals. L'equip mèdic va acordar amb el Servei de Farmàcia iniciar NP a la sala d'Unitat de cures intensives (UCI) per tenir un monitoratge de la pacient més estreta. Es va decidir iniciar amb un 25% dels seus requisits energètics (RE), corresponents a 10-15 kcal/kg/dia[7] (260-390 kcal) i anar augmentant progressivament 5-10 kcal/kg/dia[9] (~150 Kcal/dia) (Taula 1). Es van sol·licitar analítiques diàries per controlar electròlits i detectar així un possible SR. A l'UCI es va fer una vigilància extrema de la pacient en els moments de les ingestes, quantificant el percentatge ingerit a cada àpat i controlant l'aportació hídrica, a causa de l'historial de mal ús (empleat per manipular el pes) de la pacient. El control de les diüresis es va registrar diàriament per aconseguir balanços adequats.

Basant-nos en el càlcul dels RE, es va decidir de manera conservadora no superar 1000-1100 kcal en la NP i la resta aportar-les per via oral. Les etiquetes de la NP es van encegar per evitar que la pacient

conegués l'aportació nutricional, i pogués desencadenar un empitjorament psicològic de la seva patologia de base, tampoc se la va informar del pes, d'acord amb les normatives del centre de residència de la pacient.

2.3 RESUM

Durant els primers dies de l'ingrés a l´UCI la pacient va presentar un descens dels ions: P (2,9 → 1,4 mg/dL), Mg (2,3 → 1,9 mg/dL) i el potassi es va mantenir baix (3,4 mEq/L), malgrat les elevades aportacions d'electròlits per evitar el possible SR. Les glucèmies es van mantenir 79-121 mg/dL, la FC 82-114 lpm i la TA ~110/80 mmHg. No es va observar l'aparició d'edemes ni altres signes de sobrecàrrega hídrica. No obstant això, es va produir una elevació de la creatin kinasa (CK), de 181 a 501 U/L (<200U/L) en tres dies, el que va fer sospitar d'una possible rabdomiòlisi[12] en el context d'hipofosfatèmia[13] vs. una possible iatrogènia mèdica, ja que la fitomenadiona va ser administrada per via intramuscular dos dies, tot i estar pautada per via I.V. Després de 3 dies de NP i seroteràpia es va aconseguir corregir la hipofosfatèmia i la hipomagnesèmia i es va canviar la via d'administració de la fitomenadiona amb el que els valors de CK es van normalitzar. El tractament farmacològic es va revisar diàriament per si requeria algun ajustament posològic, a causa del pes tan extrem de la pacient, encara que no va ser necessari fer canvis.

Després d'estabilitzar l'estat nutricional de la pacient en el context de la correcció dels electròlits (hipofosfatèmia, hipomagnesèmia i hipocalèmia) durant 9 dies i considerant les dificultats que suposava aconseguir el pes plantejat inicialment com a objectiu amb la NP en una pacient amb negativa a la ingesta oral, es va valorar l'opció de traslladar-la a una sala d'ingrés convencional o tornar al centre usual de residència, on podrien tenir una vigilància més estreta, ja que disposa de personal més especialitzat en aquest tipus de patologies. L'equip de psiquiatria va avaluar la pacient i de forma conjunta amb l'equip mèdic, nutricionistes i farmàcia, es va decidir donar l'alta a la pacient després de 13 dies d'ingrés per tornar al seu centre i continuar amb el seu tractament habitual, ja que l'hospital no disposava de recursos materials ni personal suficient per a control d'una pacient d'aquestes característiques. Tot i que la recuperació de pes va ser mínima (2 kg), en l'ingrés es va poder estabilitzar l'estat vital amb un pla nutricional ajustat a l'estat de la pacient, es van corregir les alteracions bioquímiques: electròlits (Mg 1,9 → 2,1 mg/dL; P 1,4 → 2,5 mg/dL i K 3,4 → 3,5 mEq/L), la bilirubina (2,8 → 0,8 mg/dL) i els enzims pancreàtics: amilasa (263 → 183 U/L) i lipasa (82 → 37 U/L), a més de proporcionar suport psiquiàtric en tot moment.

L'equip de farmàcia va col·laborar estretament amb l'equip mèdic per garantir una aportació nutricional adaptada a l'estat de salut de la pacient, va monitorar diàriament els electròlits i les constants per evitar un possible SR, va col·laborar en l'ajustament de la medicació segons l'evolució clínica i va visitar diàriament a la pacient per resoldre qualsevol dubte que tingués respecte al seu maneig nutricional.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIÓ

El maneig nutricional en AN requereix una exhaustiva planificació, en el que és imprescindible adaptar les aportacions nutricionals a la situació actual del pacient. En pacients amb elevat risc de SR, és essencial una actuació precoç per evitar les greus conseqüències que podrien desencadenar la reintroducció de l'alimentació. El treball multidisciplinari entre metges, farmacèutics i nutricionistes resulta crucial per poder oferir una millor atenció a aquest grup de pacients. ■

Bibliografia

1. Morris J, Twaddle S. Anorexia nervosa. Br Med J. 2007;334(7599):894–8.
2. Evelyn A, Timothy WB. Introducción a los trastornos de la conducta alimentaria [Internet] [Internet]. Manual MSD. Versión para el público. 2020 [cited 2022 Jun 14]. Available from: https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-de-la-salud-mental/trastornos-de-la-conducta-alimentaria/anorexia-nerviosa
3. Chidiac CW. An update on the medical consequences of anorexia nervosa. Curr Opin Pediatr. 2019;31(4):448–53.
4. Fernández-López MT, López-Otero MJ, Álvarez-Vázquez P, Arias-Delgado J, Varela-Correa JJ. Síndrome de realimentación. Farm Hosp. 2009;33(4):183–93.
5. Keller U. Nutritional laboratory markers in malnutrition. J Clin Med. 2019;8(6):775.
6. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of blood biomarkers associated with risk of malnutrition in older adults: A systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2017;9(8):829.
7. Núñez MEM, Muniesa BH. Prevención del Síndrome de Realimentación. Nutr Hosp. 2010;25(6):1045–8.
8. El Ghoch M, Alberti M, Capelli C, Calugi S, Dalle Grave R. Resting energy expenditure in anorexia nervosa: Measured versus estimated. J Nutr Metab. 2012;2012:652932.
9. Bargiacchi A, Clarke J, Paulsen A, Leger J. Refeeding in anorexia nervosa. Eur J Pediatr. 2019;178(3):413–22.
10. Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, Guarda AS, Katzman DK, Kohn MR, et al. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 2016;49(3):293–310.
11. Malczyk Z, Oświęcimska J. Gastrointestinal complications and refeeding guidelines in patients with anorexia nervosa. Psychiatr Pol. 2017;51(2):219–29.

Control analític del pacient en tractament amb anticoagulants orals

Xavier Tejedor Ganduxé
Facultatiu Especialista – Laboratori Atenció Continuada. Anàlisis Clíniques i Bioquímica Clínica. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Gerència Metropolitana Nord. Institut Català de la Salut.

Paraules clau:
Anticoagulants
Orals
Antagonistes
Vitamina K
Acció Directa

INTRODUCCIÓ

Els anticoagulants orals d'acció directa (ACOD) representen en l'actualitat una primera línia de tractament en la prevenció d'ictus i embolisme sistèmic, en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i en el tractament del tromboembolisme venós amb un perfil d'eficàcia i seguretat similar als anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K (AVK). A més a més, presenten una major facilitat d'ús tant per la simplicitat de dosificació com per les escasses interaccions farmacològiques i/o alimentàries descrites[1].

És per això que els ACOD, a diferència dels AVK, no requereixen un monitoratge sistemàtic habitual. Malgrat això, existeixen determinades situacions (hemorràgia greu, cirurgia urgent...) en les que pot ser necessari determinar de forma directa o indirecta la seva activitat anticoagulant existent[2].

Aquesta revisió té com a objectiu conèixer l'estat actual del control analític utilitzat en funció del tipus de tractament anticoagulant pautat. Per tant, es repassaran les característiques bàsiques de l'hemostàsia, per endinsar-se en el coneixement de les proves de coagulació i entendre els criteris de selecció en cada cas.

MECANISME DE L'HEMOSTÀSIA

L'hemostàsia és el fenomen fisiològic que deté el sagnat i, per tant, és un mecanisme de defensa que, juntament amb la resposta inflamatòria i de reparació, ajuden a protegir la integritat del sistema vascular després d'una lesió tissular.

A continuació de la ruptura de l'endoteli vascular, les plaquetes s'adhereixen a les estructures subendotelials, principalment a les fibres de col·lagen que afloren per la superfície trencada, i entren en contacte amb les plaquetes. En aquest procés les plaquetes perden la seva forma discoide i formen espícules per mitjà de les quals s'adhereixen al teixit danyat gràcies a diferents glucoproteïnes de la seva membrana, al factor de von Willebrand plasmàtic circulant i al col·lagen i a la membrana basal subendotelials. En aquesta transformació estructural de les plaquetes, els grànuls α i els grànuls densos alliberen el contingut a l'exterior amb diferents tipus d'activitat biològica. Aquesta secreció produeix més modificacions a les plaquetes adherides i atrau altres plaquetes, per anar-se'n afegint i mantenir-se unides entre si i al teixit subendotelial. D'aquesta manera, s'estableix el tap plaquetar (hemostàsia primària), encara permeable, però que forma una primera línia de defensa, per a la posterior actuació del procés de la coagulació.[3]

El Factor Tissular (FT) present en cèl·lules subendotelials inicia la cascada de la coagulació en la qual els factors, que circulen com a zimògens, es van activant fins a transformar, en últim terme, el fibrinogen en una xarxa de fibrina. La membrana de les plaquetes activades proveeix una superfície rica en fosfolípids aniònics on s'assemblen els complexos macromoleculars i les reaccions enzimàtiques que conclouen en la generació de

FXa, trombina i formació del coàgul de fibrina.

El desenvolupament del procés de la coagulació sobre membranes cel·lulars és la base del model cel·lular més integrat i acceptat en l'actualitat[4]. En la Figura 1, s'apunten els llocs d'acció dels anticoagulants clàssics (dicumarínics) i, els punts d'inhibició directa dels ACOD, utilitzats com a agents antitrombòtics, fonamentalment, de caràcter preventiu, millorant notablement el pronòstic dels pacients amb el risc de malaltia tromboembòlica, ja que poden evitar gran nombre de trombosis venoses profundes, embolismes pulmonars i embòlies cerebrals.

CARACTERÍSTIQUES DELS ANTICOAGULANTS ORALS

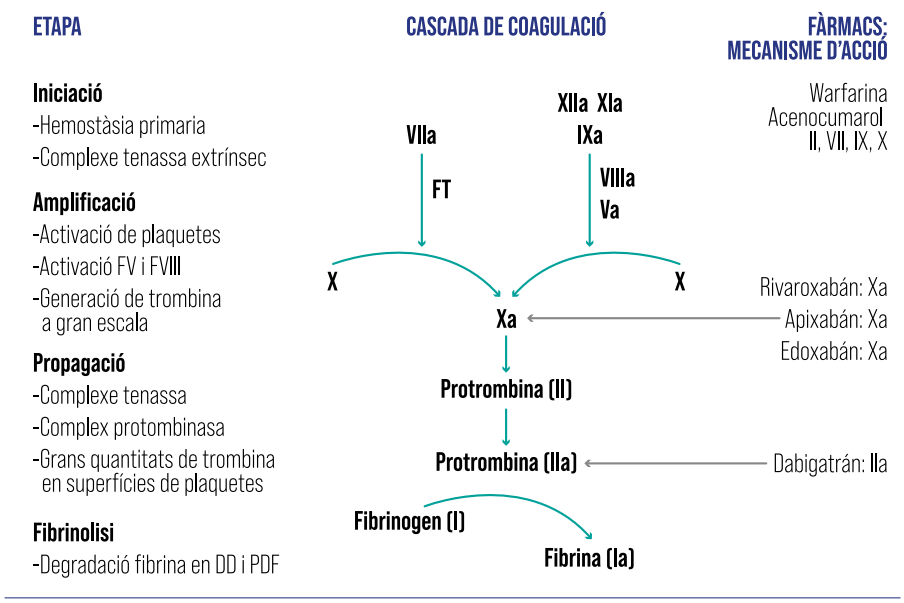
L'ús terapèutic dels anticoagulants orals (ACOS) es va iniciar fa més de cinquanta anys amb l'aparició dels ACOS AVK (anticoagulants antagonistes de la vitamina K o anticoagulants indirectes). Aquests fàrmacs antagonitzen en el fetge l'acció de la vitamina K, bloquejant així la síntesi de diversos factors de la coagulació (FII, FVII, FIX i FX) i també de les proteïnes procoagulants C i S. El seu mecanisme d'acció es caracteritza per interferir la reducció de la vitamina K de la seva forma epòxid oxidada a hidroquinona, la seva forma activa. La vitamina K actua com a cofactor en la γ-carboxilació post-ribosomal d'àcids glutàmics en els FII, FVII, FIX i FX. El defecte de carboxilació bloqueja la unió d'aquests factors a fosfolípids aniònics en membranes cel·lulars (especialment plaquetes) i l'assemblatge de complexos macromoleculars necessaris per a la seqüència enzimàtica de la coagulació (Figura 2). En sobredosi d'aquests ACOS AVK, el seu efecte pot revertir-se administrant vitamina K i utilitzant principalment concentrats liofilitzats de complexos protrombínics[5].

Les principals limitacions, a l'hora d'utilitzar aquests fàrmacs, són les múltiples interaccions farmacològiques i alimentàries que modifiquen el seu metabolisme, generant variabilitat en un mateix pacient i inestabilitat dosi-resposta. També és característic el seu estret rang terapèutic, la gran variabilitat, tant inter com intra-individual, així com un inici de l'acció lent d'entre 3 i 5 dies[6]. Tot això fa imprescindible un control periòdic a partir de proves de laboratori.

Per la seva part, els nous anticoagulants orals d'acció directa (ACOD), que han emergit els últims deus anys, han guanyat lloc en la pràctica clínica, ja que presenten una farmacocinètica i un mecanisme d'acció directe més predictible, amb un rang terapèutic més ampli, una dosificació estable que no requereix la necessitat de monitoratge habitual, amb un inici d'acció ràpid i mínimes interaccions alimentàries o amb altres fàrmacs. En l'actualitat, s'usen en clínica dos tipus d'ACOD's: inhibidors directes del FX activat (FXa) o inhibidors directes de la trombina (FIIa), tots dos enzims claus en la via final de la coagulació. Els inhibidors de la trombina antagonitzen de forma competitiva la trombina, inhibint tant la seva fracció soluble com la unida a fibrina.

Els Inhibidors de FXa actuen en una etapa prèvia en la cascada de la coagulació, inhibint el FXa, part del complex protrombinasa (FXa-FV) i el FXa associat a trombina. Tant per als inhibidors de FIIa, com per als inhibidors de FXa, es disposa ja d'antídot específic, justificant-se així la necessitat de poder-los monitorar davant una eventual sospita d'intoxicació per sobreingesta del tractament habitual pautat[7].

Figura 1: Esquema bàsic de la cascada coagulació i dianes d'acció dels fàrmacs



PROVES DE LABORATORI D'UTILITAT EN EL MONITORATGE DELS ANTICOAGULANTS ORALS

Els AVK, es monitoren habitualment amb proves de laboratori: inicialment es realitzava amb el temps de protrombina (TP) i des dels anys 80 amb l'Índex Normalitzat Internacional (INR)[8-10].

Amb la introducció dels ACOD, que presenten una diana d'acció específica, una farmacocinètica i un efecte dosi-resposta predictible, s'ha possibilitat l'administració d'un tractament anticoagulant eficaç que no requereix el monitoratge sistemàtic per part del laboratori clínic de manera habitual per tal d'ajustar la dosi. Malgrat tot, existeixen una sèrie de situacions potencials durant el tractament crònic, en les quals el monitoratge per part del laboratori pot ajudar a la presa de decisions terapèutiques, en circumstàncies com la sospita de sobreingesta del fàrmac o davant la necessitat d'avaluar l'adherència al tractament pautat.

CONTROL DEL TRACTAMENT AMB AVK. PROVES DE REFERÈNCIA: TEMPS DE PROTROMBINA I INR

Per a determinar el temps de protrombina (TP) és necessari un reactiu que activi la coagulació en el plasma citratat (el citrat sòdic és l'anticoagulant d'elecció per quelar el calci del plasma inhibint així la coagulació) amb l'objectiu d'obtenir un resultat en unitats de temps. Aquest activador es coneix amb el nom de tromboplastina. D'aquesta manera, el TP es defineix com el temps de coagulació obtingut després d'afegir tromboplastina (factor tissular + fosfolípids) i calci a una mostra de plasma anticoagulada amb citrat sòdic. Es tracta d'un test global subjecte a l'activitat dels factors de la via extrínseca (factor VII), de la via comuna (factors II, V, X) i del fibrinogen. Els resultats es poden expressar en segons, en quocient (ràtio), que relaciona el TP d'un determinat pacient amb el valor del TP normal mig (TPNM) i en percentatge d'activitat respecte al TPNM. Per a determinar el TPNM, es recomana seleccionar, com a mínim, 20 mostres de subjectes suposadament sans de tots dos sexes, que no estiguin sota cap tractament farmacològic i sense coagulopatia coneguda[10]. (Figura 3)

La gran majoria de tromboplastines comercialitzades presenten diferent contingut en fosfolípids, tant quantitativament com qualitativament, així com diferents concentracions en NaCl, que condicionen diferències en la sensibilitat enfront de cadascun dels factors dependents de la vitamina K, afectant així els resultats de TP obtinguts. Amb l'objectiu d'arribar a una estandardització en els resultats informats, les tromboplastines es valoren enfront d'un patró internacional per a conèixer la seva sensibilitat, que serà diferent per a cada tipus i que rep el nom d'Índex de Sensibilitat Internacional (ISI). Així, aquest índex (ISI) servirà per a calcular l'INR, a partir del TP ràtio[10] (Figura 3). Aquest nou quocient (INR), per tant, va ser dissenyat per a compensar la diferent sensibilitat i potència de les diferents tromboplastines, permetent comparar els resultats entre laboratoris que utilitzen diferents reactius, amb sensibilitats diferents. Ha de ser reservat exclusivament per al control del tractament anticoagulant amb AVK, no sent adequat el seu ús en els estudis de diagnòstic diferencial de la malaltia hemorràgica[9]. (Figura 3)

CONTROL DEL TRACTAMENT AMB ACOD: PROVES QUALITATIVES I PROVES QUANTITATIVES

Tot i no requerir monitoratge habitual, existeix una sèrie de situacions clíniques durant el tractament que sí que ho poden exigir. Per exemple, l'aparició d'una complicació hemorràgica o trombòtica, la necessitat d'un procediment invasiu o una intervenció quirúrgica urgent. Són fàrmacs que presenten una eliminació renal important, situant-se al voltant del 80% per a dabigatran, 33% per a rivaroxaban, 25% per l'apixaban i del 40% per a edoxaban, per tant, la presència d'una insuficiència renal pot provocar canvis en la pauta de tractament[11]. En tots aquests casos el monitoratge per part del laboratori pot ajudar a la presa de decisions terapèutiques; de la mateixa manera, pot ser útil disposar d'una prova de laboratori senzilla i sensible que permeti confirmar l'adherència del pacient al tractament, donada la potencial gravetat d'una complicació trombòtica esdevinguda per una falta de compliment terapèutic. Un altre element que ha contribuït a generar una eventual necessitat de monitoratge és la recent aparició d'antídots específics per a la neutralització de l'anticoagulació. Així existeix un antídot per a inhibidors directes de la trombina: idarucizumab, un fragment d'anticòs monoclonal que s'uneix al dabigatrán amb una afinitat 350 vegades major que la trombina. Al seu torn, per als tractaments amb inhibidors directes de FXa, existeix també un antídot específic que ha superat ja els estudis de fase III dels assajos clínics realitzats: andexanet alfa, una proteïna recombinant que imita al FXa, catalíticament inactiva, però amb capacitat d'unir-se a l'inhibidor amb alta afinitat, restablint d'aquesta manera l'activitat del FXa endogen[12].

Malgrat justificar-se la necessitat d'un monitoratge en determinades ocasions, les proves bàsiques globals com TP i/o TTPa poden no ser adequades per a descartar una acumulació important d'aquests fàrmacs en l'organisme, fent-se necessàries proves de cribratge més sensibles com el Temps de Trombina (TT).

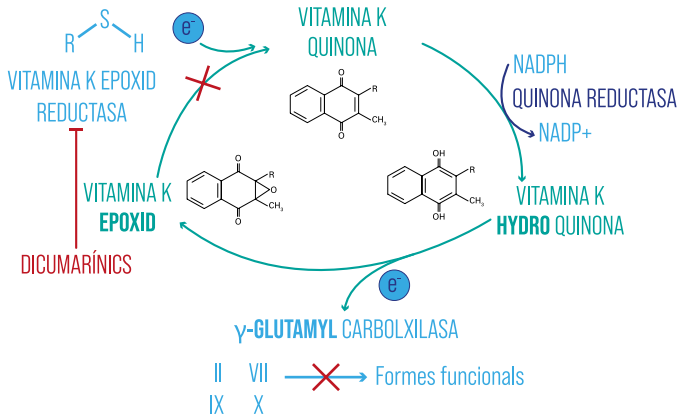
Inhibidors directes de la trombina (IIa)

Qualsevol test, els resultats del qual depenguin dels factors més enllà de la protrombina, serà adequat per al seu monitoratge.

Proves qualitatives: temps de tromboplastina parcial activada (TTPa)

El TTPa presenta una relació concentració-resposta curvilínia que mostra un ràpid augment a concentracions baixes i s'aplana a concentracions dins del rang terapèutic, la qual cosa fa que a concentracions supraterapèutiques s'infravalori l'efecte anticoagulant del fàrmac i el TTPa

Figura 2: Mecanisme d'acció dels anticoagulants antagonistes de la vitamina K (AVK)



perd, així, sensibilitat. A concentracions màximes després de dosis habituals de 150 mg/12 h, el TTPa ràtio pot estar entorn d'1,3-1,6 vegades el valor del control. No és un factor predictor en els pacients amb un anticoagulant lúpic o amb dèficit dels factors VIII, IX, XI o XII[13].

Proves qualitatives: temps de trombina (TT)

De les proves qualitatives, és la més sensible a l'acció dels ACOD. Malgrat això, per als nivells plasmàtics bastant per sota del rang terapèutic,la ràtio del TT està prolongada diverses vegades, posseint, doncs, escàs valor amb finalitats de monitoratge d'urgència. És d'utilitat per a conèixer d'una manera qualitativa si existeix alguna quantitat significativa del fàrmac en sang. Si els valors de TT es troben dins de l'interval de referència, indiquen l'absència del fàrmac[14].

Proves quantitatives: temps de trombina diluït (TTd)

Representa una modificació del TT, que permet una quantificació bastant precisa de l'activitat del dabigatran en plasma. Aquesta tècnica evita els inconvenients de l'excessiva sensibilitat del TT i permet aquesta quantificació a qualsevol concentració en un interval comprès entre 50 i 2.000 ng/ml, seguint una corba totalment lineal[15].

Proves quantitatives: temps d'ecarina (ET)

L'ecarina és una metaloproteasa que deriva del verí d'una serp i converteix la protrombina en un intermediari de la trombina (meizotrombina) amb una activitat procoagulant que pot ser inhibida pel dabigatran però no per l'heparina. Es tracta d'una prova específica per a la formació de trombina i sensible per a mesurar l'activitat anticoagulant del dabigatran, amb la concentració del qual és lineal, encara que la seva estandardització i validació és escassa. A més, no es veu afectat per l'heparina o l'anticoagulant lúpic i és sensible als nivells de protrombina i fibrinogen[16].

Inhibidors directes del factor Xa

Les proves funcionals més adequades seran aquelles que actuen més enllà del factor Xa.

Proves qualitatives: temps de protrombina (TP)

El TP és la prova bàsica global que millor correlaciona amb els nivells plasmàtics de rivaroxaban, amb una raó d'1,5 respecte al basal, amb nivells plasmàtics de 200 ng/ml, equivalent a una dosi de 10 mg/dia. Malgrat això, el TP no passa d'aportar una valoració poc precisa de l'efecte anticoagulant del rivaroxaban: posseeix escassa sensibilitat a concentracions baixes i no és específic de l'activitat anti-Xa[13].

L'INR usat per al control dels AVK no és aplicable al monitoratge dels agents anti-Xa, ja que la seva sensibilitat està ajustada a l'efecte dels AVK i pot portar a interpretacions errònies dels resultats del TP. Recentment, s'ha desenvolupat amb èxit un ISI de la tromboplastina per al mesurament de rivaroxaban que disminueix de manera eficaç la variabilitat entre els reactius i podria permetre l'ús de l'INR amb aquesta finalitat[13].

Proves quantitatives: proves cromogèniques

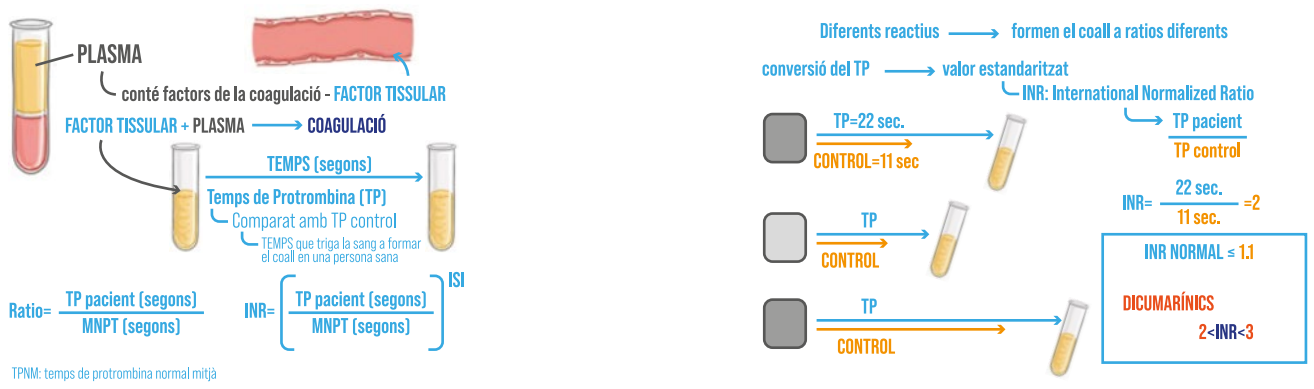
Les proves cromogèniques que mesuren l'activitat anti-Xa podrien ser les més específiques per al mesurament d'aquest grup de fàrmacs. No obstant això, en la majoria de laboratoris estan calibrades amb un estàndard d'heparina no fraccionada o d'heparina de baix pes molecular, per la qual cosa els seus resultats no poden extrapolar-se per a monitorar els inhibidors directes del factor-Xa, tret que s'utilitzi el fàrmac en qüestió com a estàndard en la seva calibració[17].

CONCLUSIONS

L'ús terapèutic dels anticoagulants orals es va iniciar fa més de 50 anys amb l'aparició dels AVK. Les limitacions d'aquest tractament va propiciar, des del començament, la utilització del TP, primer, i després de l'INR, per tal de controlar periòdicament l'ajust de dosi que millor correlacionés amb un INR en rang terapèutic.

Amb la introducció dels ACOD s'ha demostrat un benefici-risc favorable, comparables en eficàcia i seguretat als AVK sense necessitat de realitzar-ne un monitoratge sistemàtic. Ara bé, en determinades situacions continua sent necessari conèixer de forma directa o indirecta el nivell d'anticoagulació que es troben exercint.

Figura 3: Càlcul del TP ràtio i de l'INR



En el control analític dels ACOD, les proves de coagulació globals (TP, TTPa, TT) ofereixen només una informació qualitativa i no són útils per monitorar el tractament: permeten excloure concentracions excessives del fàrmac (TTPa dins l'interval de referència en el tractament amb els anti IIa i TP, dins intervals de referència en el cas dels anti Xa) o bé detectar, mitjançant el TT, si hi ha vestigis del tractament pautat.

Si el control analític dels ACOD té com a objectiu el seu monitoratge, presenta limitacions respecte als dicumarínics, ja que no tenen un mètode de referència estandarditzat. En aquests casos es requereixen proves específiques com el TTd i el TE per als inhibidors directes del FIIa, o les determinacions d'anti-Xa, mitjançant assajos cromogènics, per als inhibidors directes del FXa. Aquestes proves ofereixen una informació quantitativa que permet plasmar l'activitat del fàrmac en contextos clínics concrets: davant la necessitat d'administrar antídots específics de forma guiada, en pacients amb hemorràgia greu, en pacients que requereixen procediments quirúrgics/invasius urgents, en pacients amb pes extrem, disfunció hepàtica o renal i també per a determinar el grau d'adherència al tractament pautat. ■

Figura 4: Proves de laboratori utilitzades per monitorar els ACOD

TEST	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
	UTILITAT	UTILITAT	UTILITAT	UTILITAT
TP		**Limitada:** Escàs reflex intentsitat anticoagulant		**Limitada:** Escàs reflex intensitat anticoagulant
TTPa	**Limitada:** Escàs reflex intensitat anticoagulant			
TT	**Limitada:** només per excloure la seva presància			
dTT	**Provada:**Estimació exacta de les concentracions plasmàtiques			
ECT	**Limitada:** Estandarització i validació no disponibles			
Anti-Xa cromogènic		**Provada:** Estimació exacta de les concentracions plasmàtiques	**Provada:** Estimació exacta de les concentracions plasmàtiques	**Provada:** Estimació exacta de les concentracions plasmàtiques
Anti-IIa cromogènic	Escasses dades disponibles			

Bibliografia

1. W. Ageno, A.S. Gallus, A. Wittkowsky, M. Crowther, E.M. Hylek, G. Palareti. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 141 (2012), pp. e44S-e88S
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012; 33: 2719-47.
3. Guyton, A.C., Tratado de fisiología médica, undécima edición. Universidad del Centro Médico de Mississippi. p 457 -467.
4. Raúl Carrillo, Yisel Yudy, Jorge Raúl Carrillo. Modelo celular de la hemostasia y utilidad del factor VII recombinante activado en la práctica clínica. Acta Médica Grupo Ángeles 2007;5:27-33
5. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest., 126(3 Suppl) (2004), pp. 203S-233S
6. Streiff MB, Segal JB, Tamariz LJ, Jenckes MW, Bolger DT, Eng J, et al. Duration of Vitamin K Antagonist Therapy for Venous Thromboembolism: A Systematic Review of the Literature. Am J Hematol. , 81 (2006), pp. 684-69
7. Escolar G, García J, López MF, et al. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/ Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2013.
8. VanSmith SA, Comp PC, Morrissey JH. Phospholipid composition controls thromboplastin sensitivity to individual clotting factors. J Thromb Haemost. 2006 Apr; 4 (4):820-7.
9. Smith SA, Morrissey JH. Properties of recombinant human thromboplastin that determine the International Sensitivity Index (ISI). J Thromb Haemost. 2004 Sep; 2(9):1610-6.
10. Stevenson KJ, Craig S, Dufty JM, Taberner DA System ISI calibration: a universally applicable scheme is possible only when coumarin plasma calibrants are used. Br J Haematol. 1997 Mar; 96(3):435-41.
11. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015; 35:1056-1065.
12. Ryn J, Stainger J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010; 103:1116-27.
13. Hillarp A, Baghael F, Fabergerg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Stein-Linder M, et al. Effects of the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. J Thromb Haemost. 2011; 9:133-9.
14. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. Mayo Clin Proc 2013; 88:495-511.
15. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. Blood. 2014 Aug 7; 124(6):955-62.
16. Sauter TC, Amylidi AL, Ricklin ME, Lehmann B, Exadaktylos AK . Direct new oral anticoagulants in the emergency department: Experience in everyday clinical practice at a Swiss university hospital. Eur J Intern Med. 2016 Apr; 29:e13-5.
17. Lehman CM, Frank EL. Laboratory monitoring of heparin therapy: partial thromboplastin time or anti-Xa assay? Labmedicine.com. CE Update Jan 2009; 40: 47-51.

Potencial dels probiòtics tòpics per a la cura de la pell

Eulàlia Mateu Martínez
Llicenciada en farmàcia.
Cosmetics marketing & Business development advisor

Paraules clau:
Microbioma cutani
Disbiosi microbioma
Alteracions dermatològiques
Probiòtics tòpics

MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal és una complexa comunitat de bacteris, virus i fongs que colonitzen establement l'organisme humà. Actua com a barrera de protecció enfront de microorganismes patògens i juga un rol essencial en processos metabòlics, fisiològics i immunitaris[1,2].

La microbiota es forma en el moment del naixement i està en contínua evolució, donat que es veu afectada pels antecedents genètics, l'edat, la dieta, la presa d'antibiòtics, l'estil de vida i l'estat de salut de l'hoste. Al seu torn, la composició i l'activitat de la microbiota intestinal influeixen en el desenvolupament de malalties[1].

El reconeixement creixent referent a què els microorganismes comensals són necessaris en molts aspectes de la fisiologia humana, ha alterat la tradicional visió de les interaccions entre humans i bacteris[3].

MICROBIOMA CUTANI

La pell és l'òrgan de major extensió a l'organisme i és un ecosistema que acull una gran diversitat de poblacions microbianes[3]: milions de bacteris, fongs, virus i els seus genomes, coneguts com el microbioma de la pell. Com es veu dins de l'intestí, un delicat equilibri entre comensals i patògens és fonamental per mantenir l'homeòstasi de la pell, la integritat de la barrera cutània[4,5,6] i les respostes d'immunitats innata i adaptativa[5].

El microbioma cutani comprèn dos grups principals: El **microbioma resident** que s'adhereix predominantment a la pell, mantenint la viabilitat i reproductibilitat; i, per altra banda, el **microbioma transitori.** Aquest últim es diposita a la superfície de la pell de manera transitòria, però no s'adhereix a la superfície de la pell, i té poc o cap creixement sostingut ni reproducció [7,8].

En pell sana, ambdós tipus de microbiomes són no patògens[3].

La microflora resident es pot considerar com a beneficiosa per a l'hoste sa, però pot arribar a ser perillosa per a l'hoste amb la integritat de la pell alterada[9].

Els quatre *filotips* dominants de bacteris residents són ***Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *i Bacteroidetes***. Els gèneres més habituals són *corynebacteris* i *propionibacteris (*ambdós del *filotip Acninobacteria*), i també estafilococs (*filotip Firmicutes*)[3].

Adquirim el microbioma de la pell en néixer, i es manté dinàmic al llarg de la nostra vida. Durant el naixement, la flora és menys diversa i és diferent segons el part sigui per via vaginal o cesària[2,10]. La colonització de la pell pels bacteris comensals continua durant la lactància materna per aconseguir finalment un equilibri durant l'edat adulta[2].

El microbioma també fa canvis significatius a la vellesa. Aquesta alteració del microbioma és només parcialment deguda als diferents canvis fisiològics que pateix la gent gran; perquè alhora també es veu afectada per modificacions de l'estil de vida, comportament nutricional i augment de les taxes d'infecció i malalties in-

flamatòries que comporten la necessitat de més medicació[1].

Tanmateix, el microbioma cutani mostra un elevat grau de variabilitat individual, depenent de la zona topogràfica de la pell, de característiques de l'individu i relatives a l'edat. Així la composició i diversitat dels microorganismes residents pot diferir significativament[3,6]. Cada persona podria tenir un microbioma de la pell personalitzat[11].

A l'àrea facial, els *Firmicutes* són més abundants a la infància, mentre que els *Proteobacteria* són més destacats a l'edat adulta. A les mans, *Proteobacteria* és el *filotip* més predominant des de la infància fins a la vellesa. Els *Firmicutes*, en canvi, són més abundants a l'intestí en tots els grups d'edat[6].

Les zones de la pell es poden classificar en sebàcies, humides o seques.

Mentre que els fol·licles sebacis alberguen *Propionibacterium*, la zona axil·lar consta principalment de bacteris gram-positius dels gèneres *Staphylococcus, Micrococcus, Corynebacterium i Propionibacterium*. Les espècies *d'Enhydrobacter* i *Streptococcus* creixen principalment a les regions més seques del cos. El llevat *Malassezia* està especialment present al cuir cabellut, juntament amb l'àcar *Demodex folliculorum* [2,8].

El microbioma de la pell realitza, entre altres, les funcions següents:

- proporcionar la primera línia de defensa contra els patògens, competint per nutrients i espai, inhibint la reproducció dels bacteris patògens competidors mitjançant la producció de pèptids antimicrobians (AMP's)[6]
- secretar enzims involucrats en el manteniment de l'homeòstasi de la pell[6].
- contribuir al manteniment de la funció barrera de la pell[6].
- modular el sistema immunitari, tant en la immunitat innata com en l'adaptativa[6].

En una pell sana hi ha un equilibri entre les diferents espècies que conformen el microbioma (*eubiosi*). Les situacions de desequilibri en la composició microbiana degudes a diversos factors s'anomenen *disbiosi*[2].

EIX INTESTÍ- PELL

El concepte d'eix intestí-cervell-pell, va ser proposat per Arck et al. en 2010[12].

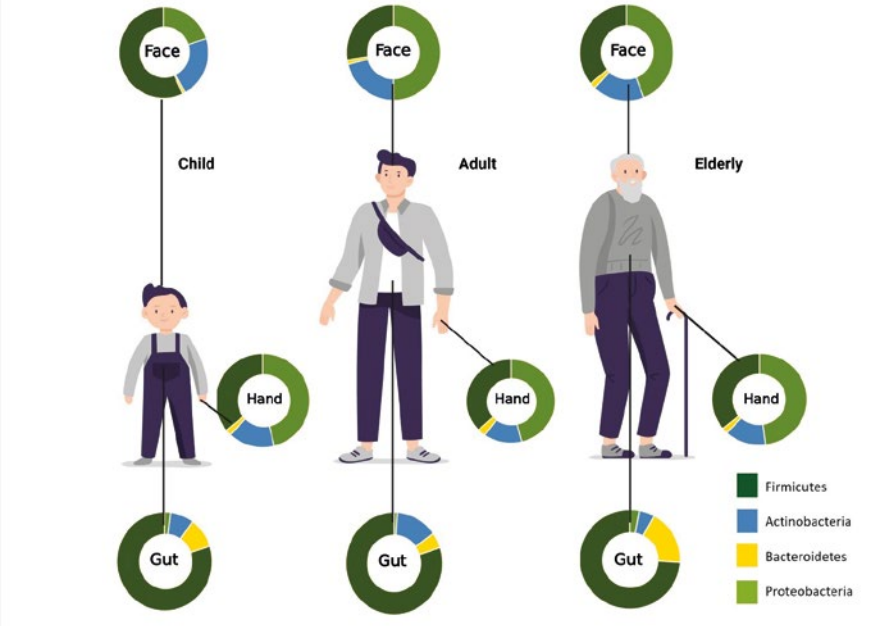
L'intestí i la pell, òrgans densament vascularitzats i ricament innervats, amb crucials rols immunitaris i neuroendocrins, estan relacionats en propòsit i funció[10,13]. Com a interfície primària amb el medi extern, ambdós òrgans són essencials per al manteniment de l'homeòstasi fisiològica[13].

La microbiota intestinal i els seus metabòlits que entren a la circulació sanguínia, en cas de barreres intestinals alterades, poden viatjar a través del cos i afectar òrgans i teixits distants, inclosa la pell. Hi ha una via de comunicació bidireccional entre la microbiota intestinal i la pell, coneguda com a **eix intestí-pell**[4,6,13,14].

Diversos estudis donen suport al concepte que un desequilibri en la microbiota intestinal pot provocar afeccions cutànies com ara acne, dermatitis atòpica, psoriasi i rosàcia. La connexió entre la pell i l'intestí sembla estar intervinguda pel sistema immunitari de l'hoste. La interacció entre els microorganismes i el sistema immunitari de l'hoste és important per mantenir l'homeòstasi de la pell. Per tant, equilibrar el microbioma de la pell és un enfocament lògic per tractar diverses afeccions dermatològiques[2].

Múltiples estudis indiquen un vincle entre la microbiota intestinal i les condicions cutànies, amb diverses malalties dermatològiques associades a trastorns gastrointestinals, i viceversa[6].

FIGURA 1. Canvis microbioma intestí i pell a les diferents etapes de la vida. Font: Yanisa Ratanapokasatit et al.2022[6]



IMPACTE DEL MICROBIOMA CUTANI EN ALTERACIONS DERMATOLÒGIQUES I ENVELLIMENT

La majoria de les vegades, els microorganismes que constitueixen el microbioma de la pell estan en harmonia entre ells i compleixen les seves funcions de protecció. No obstant això, factors mediambientals i factors de l'hoste i del seu estil de vida poden provocar un canvi dels microbis comensals a patògens, ocasionant una

disbiosi en el microbioma cutani, que provoca diversos trastorns de la pell a causa de la pèrdua de l'homeòstasi. Les afeccions cutànies més freqüents que es presenten són l'acne, la dermatitis atòpica, la rosàcia, la psoriasi i la dermatitis seborreica[2].

DERMATITIS ATÒPICA

La dermatitis atòpica sorgeix principalment a causa d'una reducció de la diversitat microbiana; el microorganisme predominant en aquests pacients és *S. aureus*[2,11].

DERMATITIS SEBORREICA

A la dermatitis seborreica es produeix un creixement excessiu de llevats al cuir cabellut amb una diversitat reduïda del microbioma[2].

L'espècie fúngica *Malassezia* del microbioma de la pell juga un paper important en la dermatitis seborreica. *Malassezia restricta, Malassezia furfur i Malassezia 6eborrh* són les espècies més abundants. L'excés de creixement de *Malassezia spp.* a la zona rica en seu de la pel i el cuir cabellut provoca respostes inflamatòries i es tradueix en dermatitis seborreica. Els estudis han demostrat un desequilibri bacterià de *Cutibacterium* i *Staphylococcus* en aquesta malaltia dermatològica[2].

ACNE

El bacteri primari associat a aquesta condició és *Cutibacterium acnes.* Colonitza fol·licles sebacis que proporcionen al bacteri un entorn anaeròbic i ric en lípids. La secreció de diversos enzims com hialuronidases, lipases i proteases causa lesions locals i inflamacions[2].

Hi ha estudis científics que assenyalen que la interacció entre els microbis de la pell i la immunitat de l'hoste té un paper rellevant en la patogènesi de l'acne. *C. acnes* es troba habitualment en zones riques en seu i participa en el microbioma de la pell, interactuant amb altres microorganismes comuns, com ara *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, i Pseudomonas*, i la seva sobreproliferació fa temps que s'ha pensat que contribueix el desenvolupament de l'acne[14].

ROSÀCIA

S'ha trobat que la rosàcia està associada a alteracions en el microbioma de la pell. L'examen de la pell afectada per rosàcia revela la colonització de l'àcar *Demodex* i presència excessiva de *S. Epidermidis*.

A més, el paper de *Bacillus oleronius i Staphylococcus epidermidis* també és sospita que causen rosàcia. Curiosament, la gravetat de la rosàcia augmenta amb l'edat i amb ella l'abundància relativa de *C. acnes* va disminuint, mentre que l'abundància relativa de *Snodgrassella alvi* va augmentant[2].

També s'ha trobat que *Geobacillus i Gordonia* estan significativament associades amb la gravetat de la rosàcia. Altres microorganismes com *Helicobacter pylori* i *Bartonella quintana* també s'han associat a la malaltia[2].

PSORIASI

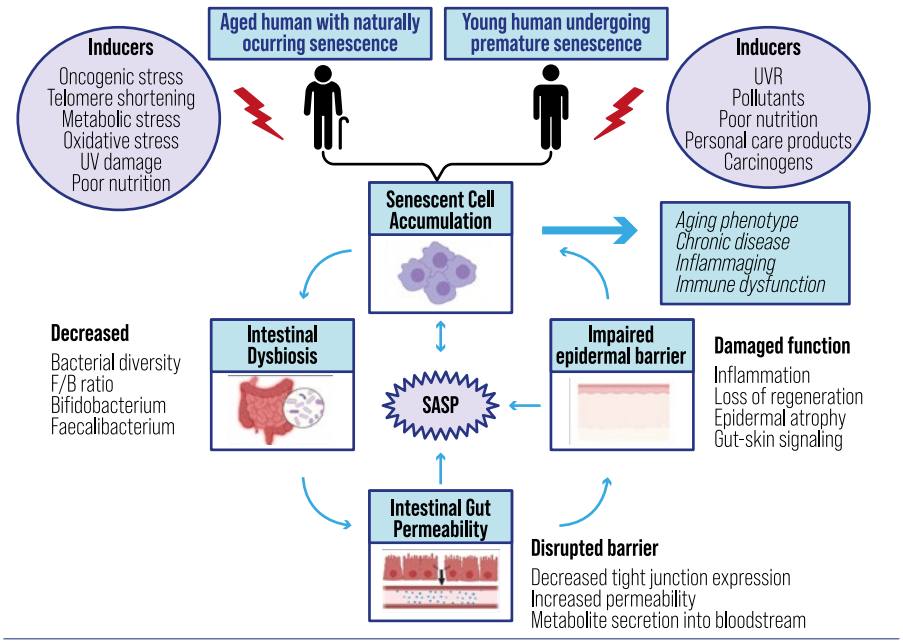
Els estudis realitzats sobre les lesions psoriàsiques de la pell han demostrat una *disbiosi* al microbioma cutani que és responsable de la desregulació de les respostes immunitàries de la pell, que provoquen una condició inflamatòria. Les lesions mostren la presència abundant de *Streptococcus* i un nivell reduït de *Propionibacterium*. Això també indica una manca de diversitat microbiana que, a més de causar la *disbiosi*, és la principal responsable de la psoriasi[2].

ENVELLIMENT

La teoria principal de l'envelliment implica a la senescència cel·lular, una característica intrínseca del procés d'envelliment en què les cèl·lules pateixen una aturada irreversible del creixement a causa de la seva finita vida útil o exposició a l'estrès oxidatiu[4].

Les cèl·lules senescents perden la capacitat de proliferar i entren en apoptosi en resposta al dany de l'ADN. Malgrat això, aquestes cèl·lules romanen altament actives metabòlicament dins de l'entorn dels teixits i presenten un fenotip hipersecretor conegut com a SASP (*Senescence-Associated Secretor Phenotype*), constituït per diverses citocines

FIGURA 2. Microbioma intestinal i impacte en envelliment i salut cutània. Font: Jacqueline L. Boyajian et al.2021[4]



proinflamatòries, quimiocines, proteases, lípids, factors de creixement, proteases i components de la matriu extracel·lular (ECM)[4].

La funció principal del SASP és reclutar cèl·lules immunitàries al lloc del dany i eliminar les cèl·lules senescents mitjançant mecanismes inflamatoris. Així, els factors SASP funcionen transitòriament d'una manera beneficiosa per dur a terme la vigilància immune, promoure la reparació dels teixits i l'homeòstasi i suprimir la tumorogènesi. No obstant això, una acumulació de cèl·lules senescents amb l'edat s'acompanya d'una alta taxa de secreció de SASP que excerceixen la capacitat d'eliminació del sistema immunitari[4].

Recentment, la literatura mèdica ha començat a considerar la relació entre la senescència cel·lular i la *disbiosi* microbiana de l'intestí[4,6].

Aquesta *disbiosi* intestinal provoca una fuita de metabòlits microbians proinflamatoris a la pell, per deteriorament de la permeabilitat intestinal, a través de l'eix intestí-pell[4].

Això podria promoure una inflamació crònica a la pell i alhora que es malmeti la integritat de la barrera epidèrmica, donant lloc a certes patologies dermatològiques així com a l'envelliment cutani[4].

En un estudi de 2019 del microbioma cutani de dones xineses d'edat avançada versus dones joves, els autors van concloure que un microbioma de la pell alterat pot promoure l'envelliment de la pell. S'ha fet una altra anàlisi recent sobre el microbioma cutani i la seva associació amb paràmetres clínics d'envelliment de la pell incloent pigmentació, arrugues i textura[4].

FOTOENVELLIMENT CUTANI

L'exposició als raigs UV és un factor mediambiental que desencadena la producció anormal d'espècies reactives d'oxigen i l'expressió de metal·loproteïnases de la matriu que són responsables del fotoenvelliment de la pell[14].

CICATRITZACIÓ DE FERIDES

Les ferides degudes a lesions en la pell provoquen l'alteració del microbioma cutani[2].

D'altra banda, els patògens comunament aïllats de cremades a la pell són *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pyogenes* i diversos coliformes[15].

PROBIÒTICS

Els probiòtics són definits com a "microorganismes vius que, quan s'administren en quantitats adequades, confereixen un benefici per a la salut a l'hoste"[9,10,14,16].

Per a que un producte es consideri probiòtic, ha de complir tres característiques:

1. Les soques s'han de caracteritzar, genèticament i fenotípicament, i donar una justificació a partir d'experiments documentats i publicats; per a la seva inclusió per a l'ús previst.
2. El producte ha de contenir suficients microorganismes vius en el moment de l'ús, equivalents als que el producte va demostrar en els estudis clínics que conferien un benefici al lloc objectiu desitjat.
3. El mètode d'alliberament, la dosi i la durada d'ús s'han de basar en evidència científica en humans, si els humans són el destinatari previst[16].

PROBIÒTICS TÒPICS I MICROBIOMA CUTANI

El creixent interès pel manteniment d'un microbioma cutani sa, ha induït el desenvolupament de noves alternatives tòpiques, que inclouen una innovadora línia de probiòtics, els anomenats **probiòtics tòpics**. L'estratègia és reequilibrar la composició del microbioma de la pell inhibint el creixement d'espècies transitòries o patògenes alhora que promou el creixement de bacteris beneficiosos com les espècies residents[7].

Els estudis de recerca han establert un vincle entre la *disbiosi* de la microbiota intestinal i malalties inflamatòries de la pell, augmentant així el potencial dels probiòtics orals com a opció de tractament per als trastorns de la pell. Tanmateix, hi ha molt pocs estudis clínics que hagin estudiat l'eficàcia de probiòtics aplicats tòpicament[2].

POTENCIAL INTERÈS DELS PROBIÒTICS TÒPICS EN ALTERACIONS DERMATOLÒGIQUES

L'aplicació tòpica de bacteris probiòtics podria ajudar a millorar la barrera natural de la pell en tenir un efecte directe al lloc d'aplicació. Això podria ser en virtut de què bacteris residents i bacteris probiòtics produeixen certs pèptids antimicrobians que beneficien les respostes immunitàries de la pell i ajuden a eliminar els patògens[2].

Mentre que l'ús de la bioteràpia tòpica es remunta a 1912 quan l'aplicació tòpica de *Lactobacillus bulgaricus* va millorar les condicions com l'acne i la seborrea, la indústria de la cura de la pell ha vist recentment un augment de les formulacions tòpiques que contenen microorganismes[2].

Encara que els mecanismes precisos pels quals els probiòtics milloren la salut cutània no són encara coneguts[2,5,12], els efectes beneficiosos sobre la salut de la pell s'han demostrat en diversos articles i patents i la recerca continua creixent[2].

Les alteracions dermatològiques on s'han estudiat probiòtics tòpics són:

Dermatitis atòpica

Diversos estudis recents indiquen que els probiòtics tòpics, a més dels emol·lients, poden ser bones alternatives per a tractar la malaltia.

Un estudi suggerí que una po-

mada amb un 5% d'extracte de *Vitreoscilla filiformis* reduïa significativament l'èczema associat a la dermatitis atòpica i també va reduir la severitat dels símptomes a la pell[2,14].

Un altre estudi va demostrar l'eficàcia *S. thermophilus* a l'estrat corni millorant les concentracions de ceramides a la pell[2,14].

En un assaig aleatoritzat doble cec en individus amb dermatitis atòpica, els investigadors van estudiar l'aplicació d'un emol·lient que contenia *Lactobacillus* en comparació a una aplicació normal d'emol·lient. L'emol·lient que contenia *L. sakei* va inhibir el creixement de *S. aureus*, va proporcionar una barrera física i va mostrar símptomes de millora en individus amb dermatitis atòpica (DA)[2].

Un darrer estudi va demostrar que l'aplicació d'una loció que contenia *Lactobacillus Johnsonii* tractant tèrmicament sobre la pell lesionada de 31 pacients de 18 a 75 anys amb DA de severitat moderada durant 3 setmanes, va controlar la colonització de *S. aureus* i va ser associada amb una millora clínica local del SCORAD (que inclou sis signes: eritema, edema /pàpules, supuració /formació de crostes, escoriació, liquenificació i sequedat)[2,14,17].

Dermatitis seborreica

Un estudi de recerca realitzat en 60 pacients va mostrar una reducció d'eritema, descamació i pruïja després de l'aplicació tòpica de *Vitreoscilla filiformis*. Un altre estudi va revelar un augment de la producció d'IL-10 per part de cèl·lules dendrítiques i també increment de l'activitat de cèl·lules T reguladores (Treg) a causa del lisat de *Vitreoscilla filiformis*. Calen més estudis sobre l'eficàcia tòpica dels probiòtics per tractar aquesta alteració dermatològica[2].

Acne

L'evidència creixent suggereix que els probiòtics tòpics milloren la barrera cutània i produeixen un augment secundari dels pèptids antimicrobians.

En un estudi, *Streptococcus thermophillus* va millorar la producció de ceramides tant in vitro com in vivo quan s'aplicà com a crema durant una setmana. En produir ceramides, els probiòtics ajuden a enfortir la barrera de la pell; essent això beneficiós per a la pell afectada per l'acne, ja que les ceramides calmen la pell irritada[2].

Altres investigadors van trobar que aquests estudis eren útils en el tractament de l'acne, perquè ceramides com la fitoesfingosina aporten activitat antimicrobiana i antiinflamatòria enfront de *C. acnes*[10,14].

En un altre assaig, una loció que contenia *Enterococcus faecalis* va reduir significativament les pústules en comparació amb la loció placebo. Això es pot atribuir a activitat anti *C. acnes* produïda per aquest[2,16].

Un darrer estudi sobre *Streptococcus salivarius*, espècie destacada en la microbiota humana oral sana, mostra inhibició de *C. acnes*[2,16].

Rosàcia

La rosàcia del cuir cabellut s'ha tractat amb un probiòtic oral a més de la doxiciclina com a antibiòtic, però, els probiòtics tòpics encara no s'han explorat per al tractament de la rosàcia[2].

Psoriasi

Molt pocs estudis que incloguin probiòtics tòpics s'han dut a terme per el tractament de la psoriasi. Si bé els estudis han indicat que l'alteració en el microbioma de la pell pot ser útil per controlar els símptomes de la psoriasi i en certs estudis els probiòtics orals han mostrat una millora dels símptomes clínics, calen treballs de recerca per estudiar l'eficàcia clínica dels probiòtics tòpics en persones amb psoriasi[2,14].

Envelliment cutani i fotoenvelliment

Els probiòtics tòpics han fet l'entrada al món de la cura de la pell amb el seu ús enfront del fotoenvelliment i l'envelliment de la pell. Un estudi mostrà l'ús *de Nitrosomonas eutropha* tòpic per tractar les arrugues facials. Els investigadors van trobar una millora significativa en la profunditat de les arrugues, i en la hiperpigmentació del front i glabel·la en el grup que va rebre alta concentració tòpica de la fórmula probiòtica[2,14].

Una altra recerca ha estudiat extractes de plantes fermentats amb *Lactobacillus buchneri* (PELB) enfront del fotoenvelliment induït per UVB en models in vitro. Van trobar que PELB disminuïa l'activitat de l'elastasa, augmentava l'expressió de col·lagen tipus I, reduïa l'activitat de la col·lagenasa i promovia l'expressió del factor humectant de la pell i enzims antioxidants[2,14].

Cicatrització de ferides

Les infeccions bacterianes es tracten generalment amb antibiòtics. Malgrat això, la seva administració no sempre és eficaç. Contribuint a la manca d'èxit d'un tractament antibiòtic hi ha la capacitat dels bacteris colonitzadors d'establir-se i proliferar en un biofilm, una arquitectura característica de microcolònies incrustades en una matriu de biopolímers feta per ells mateixos. Aquesta ofereix estabilitat i protecció estructural i a més els fa extremadament resistents als antibiòtics, antisèptics i a la resposta immune de l'hoste, per tant, podrien ser interessants noves modalitats terapèutiques[15].

L'efecte de *Lactiplantibacillus plantarum, kefir, L. fermentum* i *Saccharomyces cerevisiae* s'ha estudiat en models animals amb ferides tèrmiques, úlceres diabètiques i ferides no infectades. Els resultats obtinguts van ser mixtos: alguns estudis van

informar d'efectes positius en la cicatrització de ferides i altres models no van millorar el procés de cicatrització de ferides[2].

En un altre estudi, el quefir també ha demostrat activitat antimicrobiana tòpica enfront de *Salmonella, Helicobacter, Shigella, Staphylococcus i E. coli*. Modulen el microbioma cutani, milloren la integritat de la pell i disminueixen la inflamació. Els probiòtics tòpics també podrien tenir el potencial d'inhibir la formació de biofilm sobre les ferides[2].

Es necessiten més assaigs clínics per demostrar l'eficàcia dels probiòtics tòpics en cicatrització de ferides[2].

REPTES PER A L'ÚS DELS PROBIÒTICS TÒPICS

Els probiòtics tòpics per a la cura de la pell són una innovació molt recent i hi ha una manca de dades clíniques validades científicament sobre l'eficàcia i la seguretat de l'aplicació d'aquests[2,5].

La Food and Drug Administration dels Estats Units (FDA) classifica els probiòtics en diferents categories, com ara suplements dietètics, aliments, aliments additius, cosmètics o fàrmacs. No obstant això, no hi ha regulació per a probiòtics tòpics, i actualment no hi ha productes probiòtics tòpics aprovats per la FDA[14].

L'aplicació de probiòtics tòpics a la pell crea molts reptes:

- **Massa productes tòpics no compleixen les característiques necessàries per ser anomenats probiòtics.** Afirmacions (*claims*) falses i un mal ús del terme aporten informació incorrecta als consumidors[5,16].

Per exemple, si l'etiqueta del producte no indica les designacions de soca és impossible fer un seguiment de la recerca realitzada sobre aquests. Les dosificacions poques vegades s'indiquen a les etiquetes i alguns productes només contenen extractes filtrats o ferments o bacteris lisats, és a dir, que no hi ha microorganismes vius. Per tant, aquests no serien probiòtics i el terme no s'hauria d'haver utilitzat[16].

- D'altra banda, moltes cremes no es produeixen en condicions estèrils, en conseqüència, els conservants solen ser afegits amb efectes bactericides i/o bacteriostàtics. Aquests potencialment no només podrien afectar la viabilitat de la soca probiòtica, sinó també alterar inadvertidament el microbioma de l'hoste[16].

CONCLUSIONS

Malgrat l'augment espectacular dels probiòtics tòpics comercials disponibles amb reivindicacions per al tractament de certes alteracions dermatològiques i la prevenció de l'envelliment i fotoenvelliment cutanis; es necessiten més estudis i assaigs clínics per avaluar l'eficàcia, mecanisme d'acció, seguretat i indicacions dels mateixos i així determinar el seu potencial interès dermatològic. ■

Bibliografia

1. Noora Ottman, Hauke Smidt et al. The function of our microbiota:who is out there and what do they do? frontiers in cellular and infection microbiology.2012 Aug. 9;2:104. Disponible a : doi: 10.3389/fcimb.2012.00104
2. Mohammed Habeebuddin , Ranjith Kumar Karnati et al. Topical Probiotics: More Than a Skin Deep. Pharmaceutics. 2022;14, 557. Disponible a: doi.org/10.3390/pharmaceutics14030557
3. Alan M. O'Neill i Richard L. Gallo. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. Microbiome. 2018 Oct 2;6(1):177. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5
4. Jacqueline Lena Boyajian, Merry Ghebretatios et al. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence. Nutrients. 2021; 13 (12), 4550. Disponible a: doi.org/10.3390/nu13124550
5. Griffin R Lee, Melody Maarouf et al. Topical probiotics: the unknowns behind their rising popularity. Dermatology Online Journal(internet). 2019; 25(5):5. doi.org/10.5070/D3255044062
6. Yanisa Ratanapokasatit Wannada Laisuan et al. How Microbiomes Affect Skin Aging: The Updated Evidence and Current Perspectives. Life. 2022; 12(7), 936. Disponible a : doi.org/10.3390/life12070936
7. Mariela Bustamante B. Dave Oomah et al. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. Folia Microbiol.2020; 65:245-264. Disponible a: doi.org/10.1007/s12223-019-00759-3
8. Farage H. Al-Ghazzewi i Richard F.Tester. Impact of prebiotics and probiotics on skin Health. Beneficial Microbes, 2014; 5(2): 99-107. Disponible a: doi: 10.3920/BM2013.0040
9. Mohammad Rahmati Roudsari,Reza Karimi et al. Health Effects of Probiotics on the Skin. Critical Reviews in Food Science and Nutrition.2013; 55:9, 1219-1240. Disponible a: doi.org/10.1080/10408398.2012.680078
10. Karolina Chilicka , Iwona Dzieńdziora-Urbińska et al. Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris–A Narrative Review. Life. 2022; 12(3), 422. Disponible a: doi.org/10.3390/life12030422
11. Amy S. Paller, Heidi H. Kong et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143(1): 26–35. Disponible a: doi:10.1016/j.jaci.2018.11.015.
12. L.-C. Lew and M.-T. Liong. Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits. Journal of applied microbioloy . 2013 May;114(5):1241-53 . Disponible a. doi:10.1111/jam.12137
13. Iman Salem, Amy Ramser et al. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. Frontiers in microbiology. 2018 Jul. 10;9:1459. Disponible a: doi: 10.3389/fmicb.2018.01459
14. Katlein França. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. Dermatology and Therapy.2021; 11:71–77. Disponible a: doi.org/10.1007/s13555-020-00476-7
15. Benedetta Cinque, Cristina La Torre et al. Use of Probiotics for Dermal Applications. A: Probiotics. 2011;221:241. Disponible a: doi: 10.1007/978-3-642-20838-6_9
16. Scarlett Puebla-Barragan i Gregor Reid. Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products: Trends and Challenges. Molecules. 2021; 26 (5), 1249. Disponible a: doi.org/10.3390/molecules26051249
17. Sandrine Blanchet-Réthoré, Valérie Bourdès et al. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain Lactobacillus johnsonii NCC 533 on Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2017 Jul;10: 249–257. Disponible a : doi: 10.2147/CCID.S135529

Salut Pública

El paper de la farmàcia comunitària durant la fase aguda de la pandèmia de COVID-19

Fernando Parrilla Valero
Farmacèutic. Doctor en Salut Pública.
Departament de Salut.

Paraules clau:
Pandèmia
COVID-19
Farmàcia comunitària

INTRODUCCIÓ

La fase aguda de la pandèmia de COVID-19 compren el període de temps en el qual la major part de la població no tenia immunitat enfront del virus SARS-COV-2, i, per tant, no estava protegida. A Catalunya, aquest període va començar amb l'inici de la pandèmia (febrer de 2020) i va finalitzar amb la disminució sobtada de la transmissió comunitària de la variant òmicron (març 2022). És a partir d'aquest moment, amb uns nivells de protecció alts (ja fos perquè la major part de la població havia passat la malaltia, ja fos perquè la major part de la població havia estat vacunada o per tots dos factors alhora), que va començar la fase postaguda de la pandèmia[1].

En aquest escenari, el 23 de març de 2022, les autoritats sanitàries espanyoles varen publicar un nou protocol en relació amb la pandèmia de COVID-19, en el qual s'estableix la nova estratègia a seguir, a la fase postaguda de la pandèmia, basada en la vigilància de les persones i els àmbits de major vulnerabilitat, i el monitoratge dels casos COVID-19 greus i en els àmbits i persones vulnerables, tot això acceptant un cert nivell de transmissió del virus SARS-CoV-2 en poblacions vacunades i joves, en les quals l'impacte de la infecció no fos greu. En definitiva, només es faria el seguiment dels casos greus i de les poblacions vulnerables, la vigilància i el seguiment de les noves variants del virus SARS-CoV-2 i l'establiment d'indicadors de seguiment de la malaltia per tal de minimitzar els riscos i normalitzar l'assistència sanitària[2].

A Catalunya, l'evolució de la fase aguda de la pandèmia de COVID-19 es va manifestar en sis pics epidèmics en funció del risc de rebrot, i que al llarg de gairebé tota la pandèmia es va mantenir com a risc molt elevat, el qual correspon a un valor superior a 200 (vegeu taula 1). Cal tenir present que a l'inici de la pandèmia (febrer de 2020) el país no estava preparat per l'emergència sanitària, social i econòmica que es produiria i que totes les mesures varen ser dutes a terme a contrarellotge, per evitar el col·lapse del sistema sanitari. Res estava planificat per una nova pandèmia en què tota la població era susceptible d'infectar-se, no només per la manca d'immunitat davant d'un nou coronavirus (SARS-CoV-2), sinó també per la manca de tractaments preventius (vacunes i antivirals) i per la manca de material de protecció (mascaretes, guants, pantalles i equips de protecció individual)[3]. Un cop iniciada, l'evolució de la fase aguda de la pandèmia de COVID-19, va dependre, en gran manera, de tres factors clau: l'establiment de mesures excepcionals (confinaments domiciliaris, restriccions de la mobilitat, limitació del dret de reunió, etc.), l'aparició de les noves variants del virus SARS-CoV-2 (alfa, delta i òmicron principalment) i

l'inici de la campanya de vacunació amb diferents vacunes (Comirnaty de BioNTech/Pfizer, Spikevas de Moderna, Vaxzeria d'Oxford/AstraZeneca i Jassen de Johnson & Johnson). En la taula 2 es comparen les principals dades epidemiològiques (nombre de casos, nombre de defuncions, nombre d'hospitalitzacions i nombre d'ingressos a UCI) de les sis onades pandèmiques[4].

MÈTODES

Estudi retrospectiu descriptiu que es basa en la revisió bibliogràfica de les diferents onades de la pandèmia de COVID-19 a Catalunya i de les actuacions de la farmàcia comunitària en la seva gestió. Les bases d'informació utilitzades, totes del sector farmacèutic, han estat les següents: la revista "Circular farmacèutica", la revista "*Farmacéuticos*" i la pàgina web del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB).

RESULTATS

Els resultats estan desglossats per cadascuna de les onades epidèmiques. Cal assenyalar que, els interlocutors farmacèutics amb les autoritats sanitàries i polítiques han estat: els col·legis provincials de farmacèutics, el *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos* (CGCOF) a l'Estat, i el Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya (CCFC) a Catalunya.

LES ACTUACIONS DE LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA DURANT LA PRIMERA ONADA (FEBRER-JUNY DE 2020)

La primera onada s'inicià amb l'aparició dels primers casos el febrer de 2020 i finalitzarà amb la darrera pròrroga del primer estat d'alarma decretada pel govern espanyol, el juny de 2020, on es va assolir el risc de rebrot més baix de tota la pandèmia, amb un valor inferior a 30, el qual indica un risc de rebrot molt baix (vegeu taula 1). Els primers casos a l'Espanya peninsular van aparèixer el 24 de febrer de 2020 i l'endemà a Catalunya. Ràpidament, es va produir un creixement exponencial de casos i el Govern d'Espanya va actuar d'urgència, aprovant el Reial decret 463/2020 de 14 de març de 2020, sobre l'estat d'alarma, per una validesa de 15 dies. Posteriorment, es varen sol·licitar fins a sis pròrrogues successives al Congrés del diputats, fins que aquest va decaure el 21 de juny de 2020[3].

L'estat d'alarma va ser una mesura excepcional, inèdita en la democràcia espanyola per motius d'emergència sanitària, que pretenia tallar tota interacció social per evitar la circulació del virus i, així, interrompre la seva transmissió. En l'àmbit organitzatiu va suposar una recentralització de les competències en matèria de sanitat, de defensa, d'interior i transport, i de mobilitat i agenda urbana, establint un comandament únic en la presa de decisions. El RD 463/2020 va suposar el confinament de la població als seus domicilis i la progressiva aturada de l'activitat econòmica del país, atès que es varen suspendre les classes a tots els nivells educatius, el comerç al detall (amb excepcions), els espectacles i les activitats esportives, les activitats d'hostaleria i restauració i les visites a museus i monuments[5].

> En funció del risc de rebrot, i que al llarg de gairebé tota la pandèmia es va mantenir com a risc molt elevat, el qual correspon a un valor superior a 200

A Catalunya, la situació sanitària era molt complexa: els centres d'atenció primària (CAP) varen tancar i només oferien atenció telefònica o telemàtica; i els hospitals varen sus-

Taula 1. Risc de rebrot setmanal de la pandèmia de COVID-19 a Catalunya (elaboració pròpia)

Onada	Període	Pic	Risc de rebrot màxim		Risc de rebrot mínim	
			Setmana	Valor màxim	Setmana	Valor mínim
1a	febrer-juny 2020	març-abril 2020	Del 16 al 22 març 2020	406	Del 15 al 21 juny 2020	13
2a	juliol-novembre 2020	octubre-novembre 2020	Del 19 al 25 octubre 2020	945	Del 30 novembre al 6 desembre 2020	198
3a	desembre 2020-març 2021	desembre 2020-gener 2021	De l'11 al 17 gener 2021	744	Del 15 al 21 març 2021	204
4a	abril-juny 2021	abril 2021	Del 12 al 18 abril 2021	370	Del 14 al 20 juny 2021	86
5a	juliol-octubre 2021	juliol-agost 2021	Del 5 a l'11 juliol 2021	1.718	Del 4 al 10 octubre 2021	45
6a	novembre 2021-febrer 2022	desembre 2021-febrer 2022	Del 17 al 23 gener 2022	6.902	Del 28 mar al 3 abril 2022	190

Font: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

pendre les visites i les operacions no greus i gairebé només atenien malalts COVID[6]. De sobte, les farmàcies es varen convertir en l'únic establiment sanitari obert al públic, on no existia cap mena de restricció per l'accés de la població, i on es podia respondre els seus dubtes i donar tota la informació necessària. Donada la gravetat de la situació, el sector farmacèutic va reaccionar ràpidament, establint els corresponents protocols COVID-19 en els diferents àmbits d'actuació, així com actuacions coordinades entre els diferents àmbits farmacèutics, amb l'objectiu de protegir la salut del ciutadà, evitant desplaçaments innecessaris i proporcionant la medicació requerida. Les actuacions coordinades dutes a terme varen ser les següents[7]:

- Des de la farmàcia hospitalària, la farmàcia comunitària i la distribució farmacèutica. Es va establir el circuit per lliurar els medicaments hospitalaris de dispensació ambulatòria (MHDA) des de l'oficina de farmàcia a pacients vulnerables (immunodeprimits, amb problemes de mobilitat o fragilitat social) que únicament havien de recollir la seva medicació de diagnòstic hospitalari, evitant el seu desplaçament.
- Des de la farmàcia d'atenció primària, la farmàcia comunitària i la farmàcia hospitalària. Es varen establir diversos circuits per a garantir la renovació dels plans terapèutics sense necessitat de desplaçaments als CAP.
- Dels farmacèutics de laboratori (d'assajos clínics) i la farmàcia hospitalària. Es varen elaborar protocols per la resta dels equips assistencials sobre les proves diagnòstiques de la COVID-19 (recollida i transport de les mostres, i interpretació dels resultats).
- Dels farmacèutics de salut pública (tècnics superiors de salut pública) amb els equips de vigilància epidemiològica, en tasques de suport amb relació als centres residencials de la gent gran, revisant els plans de contingència i fent visites de seguiment per garantir el compliment dels protocols i la correcta sectorització dels centres.
- Des de la distribució farmacèutica amb les autoritats sanitàries, la indústria farmacèutica i la farmàcia comunitària per garantir la distribució controlada de certs medicaments i productes sanitaris considerats crítics (la hidroxicloroquina, l'interferó, les mascaretes o els tractaments en les unitats de cures intensives), així com l'accés ràpid dels medicaments ordinaris que la població necessitava.

Taula 2. Dades comparatives de les diferents onades de la COVID-19 a Catalunya, fins al 28 de febrer de 2022 (elaboració pròpia)

Onada	Variant Majoritària	Ro	Vacunació (inici)	Casos	% Casos	Defuncions	% Defuncions	% Letalitat	% Ingressos planta	% Ingressos UCI
1a	Original	1,2-2	Cap	60.555	---	12.586	47,8	---	S.D	S.D
2a	Original		Cap	266.792	12	4.193	16	1	24	23
3a	Diverses (α, β, γ)	2-3,5	1a dosi	219.699	10	4.719	17,9	2,1	24	24
4a	Alfa	4-5		105.463	2	1.002	3,8	2,2	13	16
5a	Delta	5-8	2a dosi	278.431	15	1.536	5,8	0,5	16	17
6a	Òmicron	9-13	3a dosi	1.361.371	61	2.298	8,7	0,2	24	21
Total	---	---	---	2.292.311	100	26.334	100	---	100	100

NOTA: Durant la primera onada, el sistema només tenia capacitat per detectar els casos més greus. S'estima que el nombre casos podria ser deu vegades més (605.550 casos).
Durant la primera onada no consten les dades d'ingressos hospitalaris per COVID-19.

Taula 3. Mesures realitzades per la farmàcia comunitària a Catalunya, durant la primera onada (elaboració pròpia)

FINS AL	MESURA REALITZADA
12-06-2020	Xarxa de voluntaris per fer arribar la medicació a persones grans i vulnerables: 135 voluntaris, 150 oficines de farmàcia i 750 serveis realitzats.
12-06-2020	Es varen lliurar 3.000 Medicaments Hospitalaris de Dispensació Ambulatòria (MHDA)
31-05-2020	Programa Hotel-Salut. Es varen fer 11.453 dispensacions de medicaments i material sanitari a 1.795 pacients no greus.
31-05-2020	Descongestió dels CAP: Es varen reimprimir 1.700.000 plans de medicació i es varen renovar 79.800 plans de prescripció de llarga durada sense necessitat de desplaçaments als CAP.
22-06-2020	Programa Mascareta-Salut. Es varen repartir 9.252.043 mascaretes.
Juny 2020	Renovació dels plans de medicació i de les prescripcions de llarga durada fins que els centres d'atenció primària no varen recuperar l'atenció presencial.
Juny 2020	Xarxa de voluntaris per fer arribar la medicació domiciliària a pacients COVID+ confinats.

La farmàcia comunitària, a través de la xarxa de 3.227 oficines de farmàcia, va desenvolupar tota una sèrie de mesures (vegeu taula 3)

El 8 de juny de 2020, el president del CGCOF, davant la Comissió per la Reconstrucció Econòmica i Social del Congrés de Diputats, va fer balanç de l'actuació farmacèutica davant la crisi i a continuació va presentar la proposta de la farmàcia sobre la millora del Sistema Sanitari i la Salut Pública, la qual s'articulava en 4 eixos[8]:

- Reafirmar a la farmàcia comunitària com la farmàcia de l'atenció primària.
- Integració de la farmàcia en les polítiques de salut pública.
- Integrar a la farmàcia comunitària en la transformació digital de la sanitat.
- Garantir la viabilitat de les farmàcies per la seva labor sanitària, social i de cohesió territorial, especialment a les zones fràgils, despoblades o deprimides.

LES ACTUACIONS DE LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA DURANT LA SEGONA ONADA (JULIOL-NOVEMBRE DE 2020)

A començaments de juliol de 2020, tot just finalitzar l'estat d'alarma, la situació epidemiològica va empitjorar i un rebrot de COVID-19 generalitzat va aparèixer per tot el territori català: primer a terres de Lleida, després a Barcelona i a la primera corona de la zona metropolitana, posteriorment a diversos municipis del Vallès Occidental, i finalment gairebé a tot arreu. Es varen dictar mesures de caràcter local i l'única mesura de caràcter general que es va aprovar (juliol 2020) va ser l'ús de la mascareta a tot l'espai públic[9]. No obstant això, l'octubre de 2020 es va constatar l'aparició del segon pic de la pandèmia (vegeu taula 1) i el Govern d'Espanya va declarar, mitjançant el Reial decret 926/2020, de 25 d'octubre, un segon estat d'alarma, en el qual no recentralitzava les competències de les comunitats autònomes ni establia les condicions tan restrictives de la primera onada i únicament establia com a norma general el toc de queda (confinament nocturn) per tota la població, sense perjudici d'altres mesures que podien prendre les comunitats autònomes[10]. A Catalunya, el Govern de la Generalitat va imposar mesures addicionals que varen ser: 1. Noves mesures sobre els bars i restaurants (només estava permesa l'activitat de menjar per emportar), els comerços, i les activitats culturals i esportives, de data 16/10/2020; 2. Restriccions sobre la mobilitat nocturna, de data 25/10/2020 i 3. Tancament perimetral i confinament municipal els caps de setmana, de data 30/10/2020[9]. Mitjançant el Reial decret 956/2020, de 3 de novembre, es va prorrogar l'estat d'alarma fins al 9 de maig de 2021[11].

Gràcies a l'important paper desenvolupat per la farmàcia comunitària a la primera onada, s'estableixen noves aliances. És per això que el setembre de 2021 el COFB, el Servei Català de la Salut (CatSalut) i l'ajuntament de Terrassa impulsen el projecte "JO DIC" (acrònim de Derivació, Informació i Conscienciació) el qual era una prova pilot d'actuació dels farmacèutics comunitaris contra la COVID-19, amb dos eixos d'actuació: la derivació farmacèutica cap als CAP, i ser un punt d'informació i de conscienciació de la ciutadania. El projecte "JO DIC" (setembre-octubre 2020), va ser un èxit, amb la participació de més de 100 farmàcies que varen dur a terme 1.115 intervencions, i amb uns resul-

Taula 4. Programes de cribratge realitzats des de la farmàcia comunitària a Catalunya (elaboració pròpia)

Onada pandèmica	Programa pilot PCR al districte de Les Corts (Barcelona)	
Tercera	Període	Del 17/12/2020 al 22/01/2021
	Nombre de proves	Més de 13.000
	Nombre de proves (+)	87
	% proves (+)	0,7% (aproximadament)
Onada	**Programa TAR supervisades finançades (oci educatiu) i no finançades (venda lliure)**	
Quinta	Període	Del 19/07/2021 al 12/09/2021
	Nombre de proves	38.706 relacionades amb l'oci educatiu 20.678 relacionades amb la venda lliure
	Nombre de proves (+)	412 relacionades amb l'oci educatiu 279 relacionades amb la venda lliure
	% proves (+)	1,06% relacionades amb l'oci educatiu 1,35% relacionades amb la venda lliure
Onada	**Programa TAR supervisades finançades (àmbit escolar) i no finançades (venda lliure)**	
Sexta	Període	Del 13/09/2021 al 6/02/2022
	Nombre de proves	547.845 relacionades amb l'àmbit escolar 234.941 relacionades amb la venda lliure
	Nombre de proves (+)	35.472 relacionades amb l'àmbit escolar 25.111 relacionades amb la venda lliure
	% proves (+)	6,47% relacionades amb l'àmbit escolar 10,69% relacionades amb la venda lliure
Onada	**Positius notificats des de la farmàcia comunitària (TAR no supervisades)**	
Sexta	Període	Del 3/01/2022 al 6/02/2022
	Nombre de proves (+)	311.304 registrades al programa TARCAR

Font: Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB)

On es va assolir el risc de rebrot més baix de tota la pandèmia, amb un valor inferior a 30, el qual indica un risc de rebrot molt baix

tats molt rellevants: la taxa de positivitat amb simptomatologia compatible amb la infecció pel coronavirus va ser del 26%, molt superior a les aconseguides amb el cribratge amb PCR; i el menor cost del programa respecte al cribratge amb PCR[12]. Però el novembre de 2020, davant de l'emergència sanitària, el CCFC i els quatre col·legis provincials varen mantenir diverses reunions amb la consellera de Salut, el secretari de Salut Pública i el director del CatSalut, per presentar les propostes d'actuació des de la farmàcia comunitària en la gestió de la pandèmia de COVID-19[13]:

- Validació del protocol d'actuació per a l'oficina de farmàcia en cas de sospita de COVID-19 entre el seu personal.
- Integració de la farmàcia comunitària en l'atenció primària per tal de treballar amb un registre compartit (aquesta proposta no es va portar a la pràctica).
- Establir un marc normatiu estable respecte als MHDA que permeti una col·laboració entre la farmàcia comunitària i la farmàcia hospitalària.
- Participar en la realització de test d'antígens ràpids o TAR (recordar que en aquell moment no existia cap TAR d'autodiagnòstic, eren productes sanitaris de diagnòstic in vitro, i que no s'havia establert cap circuit que inclogués la farmàcia)
- Accés dels farmacèutics a les places de titulars superiors de Salut Pública relacionades amb la vigilància epidemiològica.
- Integració de la farmàcia comunitària en els equips multidisciplinaris d'atenció primària, potenciant la consulta electrònica (e-consulta) i facilitant l'accés a La Meva Salut.
- Integració de la farmàcia comunitària en els programes de vacunació, coincidint amb l'inici de la campanya de vacunació contra la grip estacional i el ressorgiment de la COVID-19.

Des del CGCOF es va editar el "Procediment de detecció precoç de pacients amb infecció activa per SARS-CoV-2 en la farmàcia comunitària", el qual va ser presentat a les autoritats sanitàries, i que tenia els objectius següents[14]:

- La detecció precoç dels casos sospitosos amb infecció per SARS-CoV-2.
- Establir mesures de control per evitar noves infeccions.
- La coordinació i la comunicació entre la farmàcia comunitària i els CAP.

Taula 5. Comparació entre els països OCDE i Espanya sobre les actuacions fetes a la farmàcia comunitària en relació amb la pandèmia de COVID-19 (elaboració pròpia)

Actuacions	Països OCDE	Espanya
Dispensació de medicaments	Sí	Sí
Campanyes de promoció de la salut, prevenció de la malaltia i educació sanitària	Sí	Sí
Renovació de les prescripcions	Sí	Sí
Transferència de receptes electròniques	Sí	Sí
Prescripció de medicaments per a determinades malalties cròniques	Sí	No
Administració de vacunes (contra la grip, contra la COVID-19 o determinades vacunes infantils de rutina)	Sí	No
Cribratges d'automostra COVID-19 (en algunes comunitats autònomes, entre les quals està Catalunya)	Sí	Sí
Analítiques de cribratges COVID-19 realitzades a les farmàcies	Sí	No

LES ACTUACIONS DE LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA DURANT LA TERCERA ONADA (DESEMBRE-MARÇ DE 2021)

Tot just acabat el segon pic epidèmic (octubre-novembre 2020), es varen relaxar les mesures restrictives, primer amb el Pla d'obertura progressiva d'activitats, de 19 de novembre de 2020, i després amb les mesures de contenció per les festes de Nadal (encara menys restrictives) de 21 de desembre de 2020, tot i que el risc de rebrot era superior al que va haver-hi durant la primera onada[15] (vegeu taula 1). A finals d'any, es varen produir dos fets epidemiològics rellevants, que tothom esperava: d'una banda, l'inici del tercer pic epidèmic (desembre-gener 2021), per l'aparició de diverses variants del virus SARS-CoV-2 (vegeu taula 2) i, d'altra banda, l'inici de la campanya de vacunació contra la COVID-19. La primera vacuna a administrar-se va ser la vacuna Comirnaty, a partir del 27 de desembre de 2020, al grup de població més vulnerable, els residents de les residències geriàtriques, on durant la primera onada de la pandèmia es varen produir gairebé el 40% de totes les defuncions per COVID-19[16].

En aquest context epidemiològic, el CCFC i el Departament de Salut ja havien celebrat diverses reunions per intentar posar en marxa una prova pilot sobre el cribratge de la COVID-19 a les oficines de farmàcia d'un districte de la ciutat de Barcelona, per a determinats grups poblacionals, mitjançant un test PCR d'automostra de saliva. Finalment, la prova pilot es va celebrar entre el 16 de desembre de 2020 i el 22 de gener de 2021, al barri de les Corts, amb la participació de 50 oficines de farmàcia, dirigida a la

població entre 30 i 59 anys (32.600 habitants)[17] (vegeu taula 4).

A Catalunya, amb els bons resultats de les diferents iniciatives de la farmàcia comunitària en la gestió de la pandèmia (renovació dels plans de medicació, circuit MHDA, el projecte "Jo DIC", i l'estratègia de cribratge a les Corts), el 9 de febrer de 2021 es va signar un acord entre el CatSalut i el CCFC, per a fomentar el desplegament (integració) de l'atenció farmacèutica comunitària en el sistema públic de salut. Es varen fixar tres grans àmbits d'actuació: 1. La promoció de la salut i la prevenció de la malaltia; 2. L'accessibilitat i la coordinació assistencial; 3. L'atenció i seguiment farmacoterapèutic a pacients amb malalties cròniques[18].

Amb motiu de la pandèmia de COVID-19 i gràcies a l'accessibilitat i la capil·laritat demostrades per la farmàcia comunitària (una xarxa de 22.102 farmàcies repartides per tot Espanya), el CGCOF va plantejar quin hauria de ser el paper de la farmàcia en la salut pública, a partir de 5 línies d'actuació[19]:

- Incloure els farmacèutics i a la farmàcia comunitària en el desenvolupament d'estudis epidemiològics i al Sistema de Vigilància Epidemiològica a través de la creació d'una xarxa nacional de farmàcies sentinelles de salut pública.
- Integrar als farmacèutics i a la farmàcia comunitària a les estratègies i desenvolupaments legislatius relacionats amb la salut pública.
- Integrar la farmàcia comunitària en programes de cribratge i protocols de detecció precoç, ja que la seva participació garanteix un major èxit, tal com ho demostraven les experiències dutes a terme amb els cribratges de VIH, de càncer de còlon (a Catalunya) i de COVID-19 (a Ourense).
- Integrar la farmàcia comunitària en les estratègies de vacunació per garantir un major accés de la població a les vacunes contra la COVID-19 i la grip estacional.
- Consolidar la participació de la farmàcia comunitària en les campanyes d'educació sanitària, promoció de la salut i prevenció de la malaltia.

Una qüestió no menor i que cal tenir molt present va ser la incorporació, el 10 de febrer de 2021, del CGCOF al "*Foro de las Profesiones Sanitarias*", òrgan depenent del Ministeri de Sanitat, que té per objectiu contribuir a la millora de la qualitat assistencial i de les condicions de l'exercici de les professions sanitàries. Aquesta era una reivindicació històrica per part del CGCOF, que es va produir justament amb el nomenament de la nova ministra de sanitat Carolina Darias, el 26 de gener de 2021, en substitució de Salvador Illa[20].

LES ACTUACIONS DE LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA DURANT LA QUARTA ONADA (ABRIL-JUNY DE 2021)

Tot just acabat el tercer pic epidèmic, s'acostaven les vacances de Sant Josep i de Setmana Santa, motiu pel qual tant el Govern de l'Estat com el Govern de la Generalitat varen relaxar les mesures de prevenció de la COVID-19 que varen tornar a endurir-se un cop acabat el període de vacances[15]. Des del punt de vista epidemiològic, la magnitud d'aquesta onada es va veure influenciada per dos fets contraposats: d'una banda, una major capacitat de transmissió de la nova variant alfa del virus SARS-CoV-2 (vegeu taula 2) i, per altra banda, pel bon ritme de vacunació contra la COVID-19, amb unes cobertures vacunals (a començaments de maig de 2021) del 90% amb pauta completa (dues dosis) en persones institucionalitzades i del 27,94% (1a dosi) i 12,84% (2a dosi) en la població general[16]. Amb tot, el quart pic epidèmic va ser molt limitat en el temps i a finals d'abril van millorar els indicadors epidemiològics, així que el 26 d'abril de 2021 es van tornar a relaxar les mesures preventives (es va tornar a la situació de confinament a tot el territori de Catalunya) i tot seguit, el 9 de maig de 2021, es va produir la finalització de l'estat d'alarma i la caiguda de les mesures restrictives de la mobilitat: el confinament nocturn (toc de queda), el confinament municipal (mobilitat territorial català) i el confinament perimetral de la comunitat autònoma (mobilitat fora del territori català)[15].

> La farmàcia comunitària, a través de la xarxa de 3.227 oficines de farmàcia, va desenvolupar tota una sèrie de mesures

Des del sector farmacèutic va ser el moment de fer el balanç del primer any de gestió de la pandèmia. En l'àmbit estatal, el CGCOF va elaborar un informe, el març de 2021, el resum executiu del qual (en 10 titulars) es pot consultar al quadre 1. A Catalunya, les aportacions realitzades des de la farmàcia comunitària apareixen recollides en un article publicat a la Circular Farmacèutica sobre aquest tema[22] (vegeu quadre 2). L'Agrupació Farmacèutica Europa (PGEU), que engloba les oficines de farmàcia dels països de la Unió Europea, també va presentar el document "*Position Paper on the Role of Community Pharmacists in COVID-19. Lessons Learned from the Pandemic*" al qual es descriuen els serveis farmacèutics i el paper que ha desenvolupat el farmacèutic comunitari en la pandèmia, propo-

Amb uns resultats molt rellevants: la taxa de positivitat amb simptomatologia compatible amb la infecció pel coronavirus va ser del 26%, molt superior a les aconseguides amb el cribratge amb PCR; i el menor cost del programa respecte al cribratge amb PCR12

sant una sèrie de mesures, d'abast general, per enfortir els sistemes sanitaris, per fer-los més resilients, i donar una millor resposta a les necessitats dels pacients. Aquestes mesures passen pels canvis legals en els serveis farmacèutics per garantir una acció més directa sobre el ciutadà, un major reconeixement dels serveis farmacèutics en la seva tasca sanitària, la definició de nous models de prestació farmacèutica i un increment de les inversions en atenció primària i en la prevenció de les malalties[23].

LES ACTUACIONS DE LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA DURANT LA CINQUENA ONADA (JULIOL-OCTUBRE DE 2021)

A finals de juny de 2021 hi havia un cert optimisme perquè la situació epidemiològica millorava i la campanya de vacunació contra la COVID-19 avançava a bon ritme. Estava previst que a finals d'estiu s'assoliria el 70% de la població vacunada i, per tant, s'aconseguiria la tan desitjada immunitat de grup. És per això que, davant de l'inici de la campanya turística de l'estiu, el govern d'Espanya va establir dues mesures de flexibilització: 1. La retirada de l'ús de la mascareta a l'aire lliure a partir del 26 de juny de 2021 (en vigor des del juliol de 2020); i 2: L'ús del certificat covid digital per viatjar per la Unió Europea, a partir de l'1 de juliol de 2021. No obstant això, el juliol de 2021 es va produir una explosió de casos (vegeu taula 1) que es va atribuir a la nova variant delta del virus SARS-CoV-2, amb major capacitat de transmissió (vegeu taula 2) i les autoritats sanitàries varen reconèixer que s'havia perdut la capacitat de fer proves PCR als contactes estrets i, per tant, el seguiment de les cadenes de transmissió del virus, i que el 70% de cobertura vacunal no seria suficient per assolir la immunitat de grup i que calia proposar noves mesures per incrementar aquest percentatge de vacunació[15].

A Catalunya, l'aparició del cinquè pic epidèmic (juliol-agost 2021) va catalitzar la plena incorporació de la farmàcia comunitària als cribratges COVID-19. A partir del 19 de juliol de 2021 es va autoritzar a les oficines de farmàcia a fer test d'antígens gratuïts (modalitat TAR supervisat finançat) als monitors i als nens de casals i colònies i es va autoritzar, mitjançant claus d'accés, a enregistrar les dades a la plataforma pròpia del sistema sanitari TARCAT, en les mateixes condicions que la resta de professionals sanitaris. D'altra banda, la modificació del Reial Decret 1662/2000 sobre productes sanitaris pel diagnòstic *in-vitro*, va permetre a les farmàcies, a partir del 22 de juliol de 2021, la venda de test d'antígens d'autodiagnòstic sense recepta mèdica (modalitat TAR no supervisat)[24]. Les dades de totes dues modalitats de cribratge es poden consultar a la taula 4. A més a més, **el 13 de setembre de 2021 es va posar en marxa un nou cribratge en l'àmbit escolar, mitjançant** test d'antígens gratuïts (modalitat TAR supervisat finançat), adreçats als alumnes de 12 a 18 anys i als professors d'educació infantil, primària i especial que eren contactes estrets, on els resultats quedaven enregistrats a La Meva Salut[25].

A Espanya, un cop passat l'estiu, són 8 les comunitats autònomes que participen en programes de detecció precoç de la COVID-19: Aragó, Canàries, Cantàbria, Catalunya, Galícia, La Rioja, Múrcia i Navarra.

Quadre 1. Resum executiu de l'informe "*La farmacia española frente a la COVID-19. Un año de pandemia. Actuaciones de la organización farmacéutica colegial*" (elaboració pròpia)

Titulars
La xarxa de 22.102 oficines de farmàcia: un recurs essencial en la lluita contra el coronavirus
Sempre de guàrdia: 22.102 farmàcies i 53.000 farmacèutics que treballen els 365 dies de l'any. També destaca els 24 professionals de la farmàcia que han mort per aquesta pandèmia.
Més informació, més prevenció i menys contagis: s'han elaborat 4 informes tècnics, 17 infografies, 16 vídeo-consells i un Curs Marc amb més de 20.000 alumnes.
Transformació digital: modificació de la recepta electrònica pública i posada en marxa de la recepta electrònica privada
Continuïtat assistencial: acostament del medicament i de l'atenció farmacèutica a col·lectius vulnerables o grups de risc.
El farmacèutic com agent de salut pública en el cribratge i la detecció precoç de la COVID-19 (Galícia, Catalunya i Madrid)
Actuacions socials: Programa mascareta-19 destinada a prestar ajuda a víctimes de violència de gènere.
Lluita contra la desinformació o notícies falses: 17 infografies i 16 video-consells
Un major reconeixement social: l'enquesta "*El papel de la farmacia en la crisis de la COVID-19*" realitzada per GAD-3, posa de manifest que els ciutadans valoren positivament amb un 91,3% l'actuació del farmacèutic en aquesta crisi i el 98% confia en la informació proporcionada pel farmacèutic.
La farmàcia espanyola, un exemple pel món.

Un altre fet destacable, dintre dels actes commemoratius del dia mundial de farmacèutic (DMF-21), el 25 de setembre de 2021, Jesús Aguilar, president del CGCOF va lliurar a Meritxell Batet (presidenta del Congrés dels Diputats) un document amb 10 propostes de la professió farmacèutica sobre els reptes presents i futurs del sistema nacional de salut[26] (vegeu quadre 3).

LES ACTUACIONS DE LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA DURANT LA SISENA ONADA (NOVEMBRE-FEBRER DE 2022)

Per tal d'augmentar la immunitat poblacional enfront de la COVID-19, un cop superat el cinquè pic epidèmic i per tal d'evitar-ne un sisè, es va intensificar la vacunació dels joves de 12-18 anys (amb l'inici del curs escolar) i es va començar a administrar una dosi de record (3a dosi) als grups vulnerables, entre els quals es trobaven els residents de residències geriàtriques. No obstant això, a finals de novembre, tots els indicadors epidemiològics van empitjorar considerablement i la sisena onada va arribar (vegeu taula 1), a conseqüència de l'aparició de la variant òmicron, de gran transmissibilitat (vegeu taula 2), que acabaria provocant gairebé el 61% de totes les infeccions enregistrades des del juliol de 2020 (vegeu taula 2)[27]. A partir d'aquests moments, el Govern de la Generalitat de Catalunya va ampliar l'administració de la dosi de record a totes les franges d'edat, es va autoritzar la vacunació als nens entre 6-11 anys, i es va dictar una sèrie de mesures restrictives per intentar controlar la situació[27]:

- L'ús obligatori del certificat COVID als interiors dels establiments de la restauració i dels gimnasos i sales esportives, i per a les visites a centres residencials de gent gran i de persones amb discapacitat, mitjançant la Resolució SLT/3512/2021, de 25 de novembre[28].
- Tot un paquet de mesures mitjançant la Resolució SLT/3787/2021, de 23 de desembre: 1. Ús de mascareta quirúrgica als espais exteriors; 2. Restriccions de mobilitat nocturna entre les 1.00 i les 6.00 hores en bona part del territori; 3. Reunions i trobades familiars de no més de 10 persones; 4. Limitació d'aforament del 70% en establiments minoristes al detall, activitats culturals i espectacles, instal·lacions recreatives i esportives i assemblees d'entitats; 5. El tancament de l'oci nocturn[29].

Després de l'experiència adquirida durant tota la pandèmia i davant de l'arribada de la sisena onada, que posava en perill la capacitat de resposta del sistema sanitari, la farmàcia comunitària a Catalunya va ser autoritzada a desenvolupar, de manera temporal, una sèrie d'activitats, per tal de descongestionar l'atenció primària. Les línies d'actuació varen ser tres[27]:

- Imprimir certificats COVID a tots els usuaris, especialment gent gran, que ho varen sol·licitar, a començament de desembre de 2021.
- Intensificar el cribratge en l'àmbit escolar, iniciat el setembre del 2021. Així, al primer trimestre escolar (setembre-desembre 2021) es varen fer 71.515 TAR, amb 879 resultats positius (índex de positivitat de l'1,17%) i al segon trimestre (10 gener-6 febrer de 2022) es varen fer 476.330 TAR, amb 34.593 resultats positius (índex de positivitat de 7.26%). A més a més, durant aquest segon trimestre, els resultats d'aquestes TAR (el 85% del total) varen ser introduïts pels farmacèutics a la història clínica del pacient, a través del programari TARCAT (vegeu taula 4)
- Enregistrar a la història clínica del pacient, a través del programari TARCAT, entre el 3 de gener i el 28 de febrer de 2022, tots els resultats positius dels TAR d'autodiagnòstic no supervisat i no finançat que

Quadre 2. Aportacions realitzades des de la farmàcia comunitària catalana durant el primer any de pandèmia (elaboració pròpia)

Àmbits	Aportacions
Dispensació	Renovació dels Plans de medicació (PMA) caducats des de l'oficina de farmàcia sense desplaçar-se al CAP. Al primer trimestre de 2020 es varen renovar 79.800 PMA. Creació d'una xarxa de 1.347 voluntaris per fer arribar la medicació a domicili amb dificultats de desplaçament. Es varen respondre 620 peticions. Impressió a les oficines de farmàcia del PMA a partir de la targeta sanitària (TSI). Fins a la 2a setmana de gener de 2021 s'havien consultat 19.613.698 PMA corresponent a 2.791.171 persones. Fins al gener de 2021, el programa Salut-Hotel havia atès a 2.626 pacients COVID-19. Fins al gener de 2021, el programa MHDA, en el qual participen 32 hospitals i 2.023 farmàcies, ha atès 12.836 sol·licituds corresponents a 5.598 pacients. Creació d'un circuit de recepta electrònica privada.
Seguretat	Programa Mascareta-Salut, amb la distribució a la població de més de 9 milions d'unitats. També es va gestionar la importació de 280.000 mascaretes FFPS destinada als equips de farmàcia comunitària. Revisió i actualització dels protocols existents. Ús de mesures de protecció i prevenció de la COVID-19: mascaretes, limitació d'aforaments, pantalles protectores als taulells, neteja i ventilació dels espais, gels hidroalcohòlics als punts d'entrada, etc. Educació sanitària mitjançant materials audiovisuals.
Cribratge	A la conca de l'Òdena, entre l'octubre-novembre de 2020: 2.000 TAR amb una taxa de positivitat del 4%, i una taxa de derivació del 72% i taxa de positivitat contra la PCR del 0%. Prova pilot Jo DIC a la comarca del Vallès, a partir de l'octubre del 2020. Taxa de derivació del 58% i taxa de positivitat del 33% Prova pilot amb automostra al districte de les Corts (Barcelona ciutat) entre el desembre 2020 i el gener 2021.
Col·laboració amb l'atenció primària	Hi ha diverses guies consensuades amb l'atenció primària que requereixen la implementació d'uns bons sistemes de comunicació per fer-les útils.

fossin comunicats a l'oficina de farmàcia. Fins al 6 de febrer de 2022 es varen notificar 311.304 positius (vegeu taula 4).

A finals de gener de 2022, la situació epidemiològica va millorar i es comencen a aixecar les mesures restrictives, amb l'excepció de l'ús de la mascareta en espais interiors (amb caràcter general)[27] i més endavant (abril 2022) només serà obligatori el seu ús al transport públic i els centres sanitaris, entre els quals estan incloses les farmàcies[30]. Pel que respecta als programes de cribratges, a partir del 28 de febrer de 2022 va quedar sense efecte que els ciutadans comuniquessin els resultats positius dels TAR domiciliaris a les farmàcies (ho havien de comunicar al 061 o bé directament al seu CAP), i a partir del 23 de febrer de 2022 el programa TAR escolar a les farmàcies només restarà actiu pels centres d'educació especial[31].

CONCLUSIÓ

Abans de l'inici de la pandèmia, l'administració sanitària considerava a les oficines de farmàcia, com a establiments comercials on el farmacèutic actuava a demanda dels seus clients/usuaris, en la dispensació de medicaments i proporcionant consell farmacèutic, a banda de participar en alguna campanya de promoció de la salut, prevenció de la malaltia o d'educació sanitària i molt excepcionalment, en algunes comunitats autònomes com Catalunya, en certes campanyes de cribratge, amb un major interès pel mateix farmacèutic que no pas per l'administració sanitària.

Però amb l'esclat de la pandèmia el sistema sanitari ràpidament es va col·lapsar i els professionals de la farmàcia comunitària van entendre des del primer moment que calia una actuació ràpida, coordinada i eficaç (professional) per tal d'evitar la manca de subministrament de medicaments al ciutadà. Les actuacions en aquest sentit varen ser molt diverses, des de la posada en marxa d'un circuit de DMDH, la posada en marxa (el maig de 2020) de la recepta electrònica privada (amb més d'un milió de medicaments dispensats en aquests darrers dos anys)[32], o la renovació dels plans terapèutics des de l'oficina de farmàcia.

Amb les successives onades de la COVID-19, cada vegada es feia més evident el gran impacte social i sanitari que estava provocant la pandèmia i que calia no només actuar per evitar la manca de subministrament de medicaments, sinó també per evitar el col·lapse de l'atenció primària. És per això que la farmàcia comunitària no va parar de reivindicar tant el seu paper com a agent sanitari (el qual es va reconèixer al "*Foro de las Profesiones Sanitarias*") com les activitats de salut pública que podia portar a terme, com eren els cribratges de COVID-19 (que varen ser autoritzats durant la cinquena onada i plenament desenvolupats en la sisena onada) o d'altres com la seva participació en les campanyes de vacunació contra la grip i contra la COVID-19 (que no varen ser autoritzades).

> Es va autoritzar, mitjançant claus d'accés, a enregistrar les dades a la plataforma pròpia del sistema sanitari TARCAT, en les mateixes condicions que la resta de professionals sanitaris

La tasca feta per la farmàcia comunitària durant la pandèmia de COVID-19 ha estat intensa als països occidentals, tal com ho evidencia l'informe "*Health at a Glance 2021*" de l'OCDE. En aquest informe s'exposen les diverses línies d'actuació dutes a terme per la farmàcia comunitària als diversos països, algunes de les quals no han estat autoritzades a Espanya, motiu pel qual encara és possible recórrer un camí de millora a casa nostra[33] (vegeu taula 5).

Gràcies a la pandèmia de COVID-19, el farmacèutic comunitari ha

Quadre 3. Deu propostes del CGCOF a la presidenta del Congrés de Diputats sobre els reptes presents i futurs del sistema nacional de salut a partir de la participació de la farmàcia (elaboració pròpia)

Crear una cartera concertada de serveis professionals farmacèutics des de la farmàcia comunitària per enfortir l'atenció primària.
Integrar-se en les estratègies nacionals i autonòmiques de salut pública, formant part del futur centre estatal i de la futura xarxa de vigilància de salut pública.
Desenvolupar una atenció sociosanitària integral amb programes de serveis professionals farmacèutics assistencials, programes de salut pública i actuacions relacionades amb serveis socials.
Enfortir la dispensació col·laboradora entre la farmàcia hospitalària i la farmàcia comunitària, consolidar l'atenció farmacèutica domiciliària i garantir que el medicament sempre estarà custodiat per un professional farmacèutic.
Millorar la interoperabilitat de la recepta electrònica, la creació d'un historial farmacoterapèutic únic i avançar en el sistema de recepta electrònica.
Estudiar incentius fiscals en les farmàcies de l'àmbit rural i treballar per garantir la sostenibilitat econòmica de tota la xarxa, especialment a les zones més fràgils i deprimides.
Incloure la farmàcia a les polítiques i accions de l'agenda 2030.
Potenciar les unitats d'elaboració dels serveis de farmàcia hospitalària.
Crear noves especialitats en determinats àmbits de l'actuació del farmacèutic.
Crear un pla nacional per a la seguretat del pacient a Internet.

estat considerat com un agent sanitari, el qual no es pot ignorar i que cal integrar-lo en el sistema d'atenció primària i en el sistema de vigilància de la salut pública. Només així es podrà fer front amb èxit a la propera pandèmia. Per avançar en aquesta línia, la farmàcia espanyola ha plantejat a l'administració sanitària, pel 2022, els reptes següents[34]:

- Creació d'un Pla integral per a la farmàcia espanyola.
- Creació d'un Pla nacional sobre la cartera de serveis a concretar entre les comunitats autònomes i els col·legis farmacèutics i els consells de col·legis farmacèutics dels seus respectius àmbits territorials.
- Creació d'una xarxa de farmàcies sentinelles nacional (com ja funcionen en 7 comunitats autònomes) per integrar-la a la xarxa de vigilància de salut pública.

I també ha plantejat dos reptes propis[34]:

- Desenvolupar l'Estratègia social de la professió sanitària, mitjançant 13 projectes d'innovació social.
- Desenvolupar la transformació digital (agenda digital) de la professió farmacèutica, mitjançant 5 eixos d'actuació i 28 projectes d'innovació digital.

La integració de la farmàcia comunitària al sistema sanitari és un camí encara per recórrer, però és important fer els primers passos en aquesta direcció. En aquest sentit, cal recordar que al mes de gener de 2022, l'Agència Europea de Medicaments va autoritzar la utilització de Paxlovid, un medicament antiviral d'administració oral per a pacients amb COVID-19 lleu-moderada amb risc alt de progressar a formes greus[35], i que des del passat 4 d'abril de 2022, el Govern de la Generalitat va autoritzar a les farmàcies comunitàries a dispensar-lo[36], tot i que la majoria de les comunitats autònomes han optat per la dispensació del Paxlovid en farmàcia hospitalària, i a data 11 de juliol de 2022, només Andalusia, Catalunya, Aragó, Navarra i Cantàbria fan la dispensació en farmàcia comunitària[37].

Per a finalitzar, cal esperar que l'experiència obtinguda durant la fase aguda de la pandèmia de COVID-19 serveixi per preparar-nos millor per l'arribada de la propera pandèmia, reformant i enfortint el sistema assistencial i sanitari, en el qual la farmàcia comunitària ha d'estar plenament integrada. ■

Bibliografia

1. Govern.cat. Salut centra la nova etapa de la pandèmia de la COVID-19 en la protecció de les persones vulnerables. Nota de premsa. Publicat el 25/03/2022. [Accés el 09/05/2022] Disponible a: https://govern.cat/salapremsa/notes-premsa/419679/salut-centra-nova-etapa-pandemia-covid-19-proteccio-persones-vulnerables
2. Ministerio de Sanidad. Estrategia de vigilancia y control frente a COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia. Publicat el 23/03/2022. [Accés el 5/05/2022]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Nueva_estrategia_vigilancia_y_control.pdf
3. Parrilla Valero F. L'inici de la pandèmia de Covid-19 a Catalunya i el brot de Covid-19 a la Conca d'Òdena. Circ. Farm. 2020; 78(2): 33-37.
4. Bertran M. La comparativa de les sis onades de COVID: com les hem superat i amb quin cost. Notícies 324. Nota de Premsa. Publicat el 28/01/2022. [Accés l'1/03/2022] Disponible a: https://www.ccma.cat/324/la-comparativa-de-les-sis-onades-de-covid-com-les-hem-superat-i-amb-quin-cost/noticia/3148330/
5. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. (Boletín Oficial del Estado, número 67, de 14 de marzo de 2020). [Accés el 03/06/2020]. Disponible a: https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/03/14/463/con
6. Síndic de Greuges. Informe sobre salut i drets en la crisi de la COVID-19 [Internet]. Síndic de Greuges, 2020. [Accés el 20/10/2021]. Disponible a: http://www.sindic.cat/site/unitFiles/7081/Informe%20salut%20i%20drets%20en%20la%20crisi%20CV19def.pdf
7. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). Los farmacéuticos de los diferentes ámbitos de ejercicio de la profesión se implican activamente en el abordaje de la COVID-19. Nota de premsa. Publicat el 3/07/2020. [Accés el 10/05/2022]. Disponible a: https://www.cofb.org/es/sala-prensa/notes-prensa/-/asset_publisher/GVZR60jauRsN/content/els-farmaceutics-dels-diferents-ambits-d-exercici-de-la-professio-s-impliquen-activament-en-l-abordatge-de-la-covid-19/maximized?inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.cofb.org%2Fes%2Fsala-prensa%2Fnotes-prensa%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_GVZR60jauRsN%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-3%26p_p_col_count%3D1&p_p_state=maximized
8. Sanidad y Farmacia, un binomio inquebrantable. Farmacéuticos. Julio/Agosto 2020;459: 8-14.
9. Parrilla Valero, F. La gestió en les dues primeres onades de la pandèmia de COVID-19 a les residències de la gent gran a Catalunya. Circ. Farm. 2020;78(3): 5-15.
10. Real Decreto 926/2020, de 25 de octubre, por el que se declara el estado de alarma para contener la propagación de infecciones causadas por el SARS-CoV-2. (Boletín Oficial del Estado, número 282, de 25 de octubre de 2020) [Accés l'11/04/2021]. Disponible a: https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-12898
11. Real Decreto 956/2020, de 3 de noviembre, por el que se prorroga el estado de alarma declarado por el Real Decreto 926/2020, de 25 de octubre, por el que se declara el estado de alarma para contener la propagación de infecciones causadas por el SARS-CoV-2. (Boletín Oficial del Estado, número 291, de 4 de noviembre de 2020). [Accés el 3/11/2021]. Disponible a: https://www.boe.es/boe/dias/2020/11/04/pdfs/BOE-A-2020-13494.pdf
12. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). Arranca en Terrassa el proyecto piloto de actuación de los farmacéuticos comunitarios contra la COVID-19. Nota de premsa. Publicat el 17/09/2020. [Accés el 10/05/2022]. Disponible a: https://www.cofb.org/es/web/guest/sala-prensa/notes-prensa/-/asset_publisher/GVZR60jauRsN/content/arrenca-a-terrassa-el-projecte-pilot-d-actuacio-dels-farmaceutics-comunitaris-contra-la-covid-19/maximized?inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.cofb.org%2Fsala-de-prensa%2Fnotes-prensa%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_GVZR60jauRsN%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-3%26p_p_col_count%3D1&p_p_state=maximized
13. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). Reunions amb les autoritats sanitàries catalanes: us expliquem les darreres novetats. Comunicat. Publicat el 4/11/2020. [Accés el 10/05/2020]
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Procedimiento de detección precoz de pacientes con infección activa por SARS-CoV-2 en la Farmacia Comunitaria.

Publicat el 21/07/2020. . [Accés el 10/05/2022]. Disponible a: https://www.diariofarma.com/wp-content/uploads/2020/07/Rebrotes_procedimiento.pdf

15. Parrilla Valero, Fernando. Les errades en la gestió de la pandèmia de Covid-19 a Catalunya. Circ. Farm. 2021;79(3): 23-30.

16. Parrilla Valero, Fernando. Evolució del programa de vacunació contra la COVID-19 per protegir els habitants de Catalunya. Circ. Farm. 2021;79(2): 37-44.

17. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). Salut pone en marcha un programa piloto de cribado de la COVID-19 en las farmacias de Les Corts de Barcelona con pruebas PCR. Nota de premsa. Publicat el 17/12/2020. [Accés el 11/05/2020]. Disponible a: https://www.cofb.org/es/sala-prensa/notes-prensa/-/asset_publisher/GVZR60jauRsN/content/salut-posa-en-marxa-un-programa-pilot-de-cribratge-de-la-covid-19-a-les-farmacies-de-les-corts-de-barcelona-amb-proves-pcr/maximized?inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.cofb.org%2Fes%2Fsala-prensa%2Fnotes-prensa%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_GVZR60jauRsN%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-3%26p_p_col_count%3D1&p_p_state=maximized

18. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). CatSalut y CCFC firman un convenio estratégico para fomentar el despliegue de la atención farmacéutica comunitaria en el Sistema público de Salud. Nota de premsa. Publicat el 9/02/2021. [Accés el 12/05/2022]. Disponible a: https://www.cofb.org/es/web/guest/sala-prensa/notes-prensa/-/asset_publisher/GVZR60jauRsN/content/catsalut-i-ccfc-signen-un-conveni-estrategic-per-fomentar-el-desplegament-de-l-atencio-farmaceutica-comunitaria-en-el-sistema-public-de-salut/maximized?inheritRedirect=false&p_p_state=maximized

19. La #COVID-19 pone en valor el papel de la Farmacia en la Salud Pública. Farmacéuticos. Enero 2021; 464:8-10.

20. Farmacéuticos. Satisfacción en la Profesión Farmacéutica por la integración en el Foro de las Profesiones Sanitarias. Nota de premsa. Publicat el 10/02/2021. [Accés el 12/05/2022]. Disponible a: https://www.farmaceuticos.com/noticias/satisfaccion-en-la-profesion-farmaceutica-por-la-integracion-en-el-foro-de-las-profesiones-sanitarias/

21. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). La farmacia española frente a la COVID-19. Un año de pandemia. Actuaciones de la organización farmacéutica colegial. Publicat en març de 2021. [Accés el 12/05/2022] Disponible a: https://www.cofteruel.org/wp-content/uploads_cache/2021/03/2021-informe-un-ano-de-pandemia.pdf?1=2

22. Bagaria de Casanova, Guillermo. Les aportacions de la farmàcia comunitària en temps de COVID-19. Circ. Farm. 2021;79(1): 4-6.

23. La PGEU valora el papel de los farmacéuticos comunitarios y las lecciones aprendidas durante la pandemia. Farmacéuticos. Junio 2021; 469:14-16.

24. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). A partir del 22 de julio, las farmacias ya podrán dispensar test de antígenos de autodiagnóstico sin prescripción médica. Nota de premsa. Publicat el 21/07/2021. [Accés el 12/05/2021]. Disponible a: https://www.cofb.org/es/notes-de-premsa-2018/-/asset_publisher/iRkSD7KF96hT/content/a-partir-del-22-de-juliol-les-farmacies-ja-podran-dispensar-tests-d-antigens-d-autodiagnostic-sense-prescripcio-medica/maximized?inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.cofb.org%2Fes%2Fnotes-de-premsa-2018%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_iRkSD7KF96hT%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-3%26p_p_col_pos%3D1%26p_p_col_count%3D2&p_p_state=maximized

25. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). Más de 1.400 farmacias catalanas participan en un nuevo cribado, con test de antígenos, dirigido a alumnos y profesores. Nota de premsa. Publicat el 13/09/2021. [Accés el 12/05/2021]. Disponible a: https://www.cofb.org/es/web/guest/sala-prensa/notes-prensa/-/asset_publisher/GVZR60jauRsN/content/mes-de-1-400-farmacies-catalanes-participen-en-un-nou-cribratge-amb-tests-d-antigens-adrecat-a-alumnes-i-professors/maximized?inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.cofb.org%2Fsala-de-premsa%2Fnotes-premsa%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_GVZR60jauRsN%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-3%26p_p_col_count%3D1&p_p_state=maximized

26. Los farmacéuticos presentan sus propuestas a los retos presentes y futuros del SNS en el Congreso de los Diputados. Farmacéuticos. Octubre 2021; 472:11-12.

27. Parrilla Valero, Fernando. La gestió de la sisena onada de la pandèmia de COVID-19 a Catalunya. Circ. Farm. 2022; 80(2): 17-28.

28. Resolució SLT/3512/2021, de 25 de novembre, per la qual s'estableixen les mesures en matèria de salut pública per a la contenció del brot epidèmic de la pandèmia de COVID-19 al territori de Catalunya (Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya, número 8.552, de 26 de novembre de 2021). [Accés el 14/02/2022]. Disponible a: https://escacs.cat/images/1880163.pdf

29. Resolució SLT/3787/2021, de 23 de desembre, per la qual s'estableixen les mesures en matèria de salut pública per a la contenció del brot epidèmic de la pandèmia de COVID-19 al territori de Catalunya. (Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya, número 8569A de 23 de desembre de 2021). [Accés el 14/02/2022]. Disponible a: https://portaldogc.gencat.cat/utilsEADOP/PDF/8569A/1883945.pdf

30. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). La mascareta continua sent obligatòria a les farmàcies. Comunicat 168/2022. Publicat el 19/04/2021. [Accés el 16/05/2022]. Disponible a: https://farmaceutics.cofb.net/group/guest/ultims-comunicats/-/asset_publisher/H4sCOW15BZtR/content/la-mascareta-continuara-sent-obligatoria-a-les-farmacies-comunicat-xx-2022/maximized?_101_INSTANCE_H4sCOW15BZtR_redirect=/group/guest/comunicats

31. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). Programa TAR: canvis en el protocol centres educatius i finalització notificació TAR domiciliari. Comunicat 91/2022. Publicat el 25/02/2021. [Accés el 16/05/2022]. Disponible a: https://farmaceutics.cofb.net/group/guest/ultims-comunicats/-/asset_publisher/H4sCOW15BZtR/content/programa-tar-canvis-en-el-protocol-centres-educatius-i-finalitzacio-notificacio-tar-domiciliari-comunicat-91-2022/maximized?_101_INSTANCE_H4sCOW15BZtR_redirect=/group/guest/coronavirus

32. Dos años con el sistema de e-Receta Privada. Éxito y consolidación. Farmacéuticos. Marzo 2022; 477:8-11

33. La OCDE destaca en su informe anual el papel de la Farmacia Comunitaria. Farmacéuticos. Febrero 2022; 476:14-16.

34. Editorial. Un nuevo año para la farmacia. Farmacéuticos. Enero 2022; 475; 3.

35. Generalitat de Catalunya. Recomanacions per a l'inici i el seguiment del tractament amb Paxlovid® per a pacients amb COVID-19 lleu-moderada amb risc alt de progressar a formes greus. Publicat el 3 d'agost de 2022. [Accés el 19/10/2022]. Disponible a: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/professionals/recomanacions-inici-seguiment-tractament-paxlovid.pdf

36. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB). Dispensació del medicament Paxlovid. Comunicat 148/2022. Publicat el 1 d'abril de 2022. [Accés el 19/10/2022]. Disponible a: https://farmaceutics.cofb.net/

37. Mateos A. Farmacia prioriza el acceso a Paxvolid a una 'prescripción' como la de EEUU. Redacción médica. Publicat l'11 de juliol de 2022. [Accés el 19/10/2022]. Disponible a: https://www.redaccionmedica.com/secciones/farmacia/farmacia-prioriza-el-acceso-a-paxvolid-a-una-prescripcion-como-la-de-eeuu-6776

Els components actius de la lavanda. Ús en l'ansietat i l'insomni.

Isabel Rosselló Dasca.
Farmacèutica.
Directora de Farmàcia Rosselló.

Paraules clau:
Lavandula angustifolia
Lavandula latifolia
Ansietat
Insomni
Oli essencial

INTRODUCCIÓ

Els medicaments a base de plantes han demostrat ser un bon tractament de malalties cròniques de gravetat de lleu a moderada, pel fet que ofereixen una major seguretat i una bona efectivitat.

En aquest treball s'estudiaran els tipus de lavanda i quin efecte tenen sobre l'ansietat i l'insomni.

ANSIETAT

L'**ansietat** serveix per anticipar-nos al perill, és una resposta adaptativa. És fisiològica, ens permet motivar-nos a pensar i actuar (Cruz, González, Gómez, & Ramírez, 2003). Quan l'ansietat en comptes de protegir-nos ens provoca una afecció basada en un problema emocional pot esdevenir malaltia. La causa pot ser exògena o endògena, és a dir, pot respondre o no a estímuls ambientals (Sierra, Juan Carlos; Ortega, Virgilio; Zubeidat, 2003). Els símptomes somàtics inclouen:

1. Constricció epigàstrica i hiperventilació.
2. Augment en la pressió arterial i freqüència cardíaca.
3. Paralització o hiperactivitat, moviments repetitius sense sentit. Es basa en una activació del sistema nerviós autònom i el sistema nerviós somàtic.
4. Palpitacions, tremolors, opressió toràcica i indigestió.

A escala cognitiva l'ansietat provoca falta de concentració, inquietud i tensió, que estan involucrats en la incapacitat per adormir-se.

Cruz et al. (2003) diferencia els tipus d'ansietat:

5. Es defineix com atac de pànic a l'ansietat sobtada.
6. La fòbia és l'aversió completa a un fet o cosa.
7. El desordre obsessivocompulsiu consisteix a pal·liar l'ansietat amb comportaments rituals.
8. L'ansietat generalitzada: dura més de 6 mesos i inclou insomni.
9. L'estrès posttraumàtic reviu les sensacions d'un trauma.
10. L'estrès agut és immediat al fet traumàtic.

Científicament, l'ansietat s'origina en mecanismes de neurotransmissió (Cruz et al., 2003):

A. Noradrenalina: S'ha provat que estimulant amb la iohimbina, que és un antagonista de la noradrenalina, s'indueixen atacs de pànic. En conseqüència, si estimulem la noradrenalina estarem evitant aquests atacs.

B. Alteracions en el receptor de **GABA.** Per això les benzodiazepines, que actuen sobre aquest receptor, són efectives en el tractament farmacològic de l'ansietat i donen com a efecte advers somnolència.

C. Serotonina: Evitem l'augment dels nivells d'aquest neurotransmissor amb els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), els quals són antagonistes

que actuen a través del sistema de recaptació i transport SERT. La serotonina es degrada mitjançant monoamino-oxidases. En conseqüència, es poden utilitzar inhibidors de la monoamino-oxidasa (iMAO) pel tractament de depressions. Un dels efectes adversos que pot tenir l'ús d'aquest tipus de medicament és ansietat, ja que augmenten notòriament els nivells de serotonina, que poden produir una síndrome de serotonina (V. López et al., 2017).

D. Alteracions al receptor de **glutamat** NMDA, important en l'aprenentatge i la memòria.

E. **Pèptid colecistoquinina**: els seus agonistes indueixen atacs de pànic. Actuaria com la iohimbina.

INSOMNI

L'**insomni** és un trastorn del son conseqüència de l'ansietat o altres causes (fàrmacs, hàbits de vida...). Si és ocasional, dura com a màxim una setmana i pot ser resultat de moments estressants determinats. També pot ser de curta duració, entre 1 i 3 setmanes, o crònic si dura més de 3 setmanes (Sarrais Oteo & De Castro Manglano, 2007). Igualment, es pot classificar segons si és de:

- Agafar el son
- Manteniment
- Despertar precoç

El son té funcions vitals com restaurar l'homeòstasi del SNC, que es troba directament relacionada amb la incidència d'ansietat, tot i que aquesta és controlada pel SNA (Sarrais Oteo et al., 2007).

Ansietat i insomni van plegats, ja que l'ansietat consisteix en un estat d'alerta, que és contradictori si es vol dormir. Al diagnòstic de l'ansietat també cal tenir en compte si el pacient pateix alteracions del son.

Moltes espècies del gènere *Lavandula* posseeixen activitat farmacològica, però ens centrarem en aquelles que tenen principis actius amb propietats que contribueixin al tractament de l'ansietat i de l'insomni. Les dues espècies que estudiarem seran *Lavandula angustifolia* i *Lavandula latifolia*. La diferència principal que podem apreciar visualment és l'amplada de la fulla: *Lavandula angustifolia* té les fulles estretes i *Lavandula latifolia* amples.

OBJECTIUS

1. Comprovar que la lavanda pot associar-se al tractament d'ansietat i insomni segons els estudis d'experimentació associats.
2. Conèixer els principals components de l'oli essencial de lavanda responsables de la seva activitat sedant i com funcionen, conèixer la seva biosíntesi i la seva activitat farmacològica.
3. Valorar si l'eficàcia és comparable amb la d'un medicament químic segons el grau d'evidència de la seva activitat.
4. Formes farmacèutiques i dosificació. Contraindicacions i precaucions d'ús.
5. Variació del rendiment i la qualitat. Com es poden modificar.

MATERIAL I METODOLOGIA

Mitjançant l'anàlisi bibliogràfica s'intentarà respondre els objectius i extreure conclusions de la informació analitzada. Les fonts bibliogràfiques utilitzades inclouen llibres generals i específics de plantes mediterrànies, *webs* d'assaigs clínics i de centres especialitzats com universitats o Ministeris de Salut. Les *webs* de bases de dades fetes servir inclouen *Scopus, Mendeley* i *Google Acadèmic*. Els articles científics emprats són referenciats. La recerca bibliogràfica s'ha fet mitjançant paraules clau del treball que fan referència al nom de les plantes, les seves característiques, les malalties estudiades i la seva classificació. S'han descartat els articles més antics i s'ha fet una selecció de tots els que s'han trobat. Les dues espècies rellevants per aquest estudi bibliogràfic són *Lavandula angustifolia* i *Lavandula latifolia,* perquè posseeixen una composició amb activitat farmacològica destacable en l'àmbit que s'estudia. En concret, *Lavandula angustifolia* posseeix més estudis i es troba més referenciada que *Lavandula latifolia*.

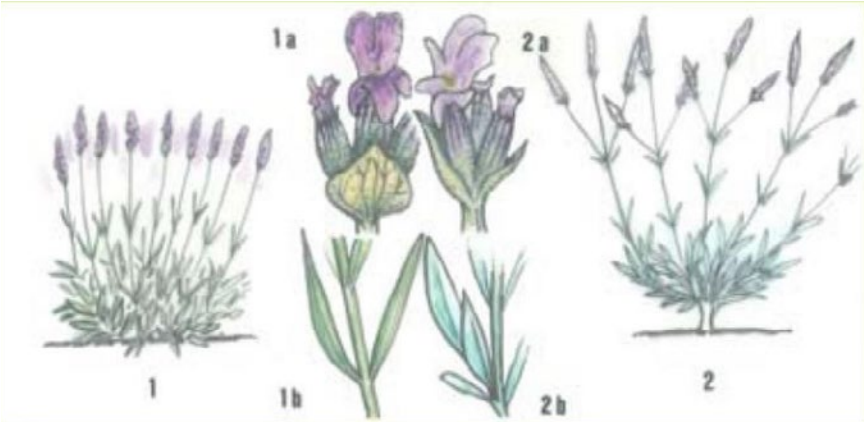
DESCRIPCIÓ

La lavanda és cosmopolita, però es troba especialment al Mediterrani. És una planta perenne. Necessita llum solar directa, però té una bona tolerància a diferents temperatures. La humitat adequada pel creixement de la planta és 40-50% (Camarena Marqués,

Figura A.1. Diferenciar entre lavandes (More et al., 2009)

1. Lavandula angustifolia
1.a. Detall de la bràctea floral
1.b. Detall de la fulla

2. Lavandula latifolia
2a. Detall de la bràctea floral
2b. Detall de la fulla



2015).

Tija: quadrangular, molt ramificada. Grisenca. Llenyosa fins a l'extrem que comença a ser herbaci.

Branques: Herbàcies amb angle ascendent.

Fulles: Linears, senzilles, amb nervi central, estretes, aromàtiques. Oposades, amb marge sencer, poc pèl, i glàndules d'oli essencial al revers (Wells et al., n.d.). Les fulles joves són tomentoses. En canvi, les velles són glabres. (Duran, Manonelles, & Pascual, 2019).

Inflorescències: Formen una espiga laxa cilíndrica. Les inflorescències són les parts que s'utilitzen per les seves propietats medicinals (Duran et al., 2019). Tenen espigues terminals amb un peduncle que es condensa formant un verticil·lastre. Si es condensa l'eix de la cima es forma una falsa espiga densa, un espicastre. Són hermafrodites i zigomorfes. D'aquestes s'obté més quantitat d'oli essencial que de les fulles. Calze tubular blavós dividit en 4. Corol·la bilabial blavosa amb 2 lòbuls superiors i 3 inferiors. Té 4 estams i les inflorescències són petites (Camarena Marqués, 2015). Són molt aromàtiques.

Fruit: tetraqueni. És un fruit sec indehiscent monosperm.

L'annex inclou la Figura A.1. i la Taula A.1. amb les diferències més destacables de les dues espècies de lavanda a tractar. Principalment la seva diferenciació es duu a terme mitjançant les característiques morfològiques, però comencen a identificar-se caràcters genòmics diferencials (Wells et al., n.d.).

BOTÀNICA

Classe: Magnoliòpsida

Ordre: Lamiales

Família: *Lamiaceae.*

Fórmula floral de la família *Lamiaceae*: ↓K(5) [C(5) A 4+1º] G(2)

Subclasse: *Asteridae.*

Gènere: *Lamium sp Lavandula.*

USOS TRADICIONALS

L'ús medicinal de l'oli de lavanda té una tradició que proporciona una seguretat bona en condicions habituals. La condició perquè es pugui utilitzar com a oli d'ús tradicional és que s'ha d'haver usat mínim 30 anys i mínim 15 anys dins la UE (EMA, 2015). Se sol fer en infusió com a **tranquil·litzant**. Tradicionalment s'usava evaporant-lo en habitacions per calmar els nens, a més de la seva funció **narcòtica** si utilitzem altes dosis (EMA, 2012).

Té propietats **digestives** en el cas de còlics, espasmes i indigestió. Ajuda en tractaments de **l'asma**, el **nerviosisme** i les **cicatrius** (Duran et al., 2019).

És **antisèptic** gràcies a l'activitat **antimicrobiana** front *Escherichia coli, Bacillus subtilis, Candida albicans, Staphyloccocus aureus* (EMA, 2012). També és **relaxant muscular**. L'oli essencial es considera **repel·lent de mosquits** però, en canvi, atrau les papallones (Regnault & Nangis, n.d.).

COMPONENTS I ACTIVITAT FARMACOLÒGICA DE L'OLI ESSENCIAL

La composició de l'oli essencial dependrà de la latitud, el terra, el clima i l'estat de la planta (Camarena Marqués, 2015). També variarà segons el genotip. Es poden veure els components principals a la Taula A.2. de l'annex.

La norma ISO Núm. 3515:2002 especifica la quantitat de cada component majoritari que ha de tenir l'oli de *Lavandula angustifolia* per ser considerat de bona qualitat. L'oli essencial de lavanda RFE Mon. Núm. 1338 fa referència a l'oli amb ús medicinal obtingut de la planta *Lavandula angustifolia*. Es troba en concentracions d'1-3% i conté principalment: (Vergara Lazen, 2008)

- **Èsters monoterpènics 60-65%**: determinen la qualitat. Són vasodilatadors, hipotensius i carminatius (Lim, 2014).
  - **Linalol 20-45%:** És l'aroma de mentol de les inflorescències (Figura A.2. de l'annex). Antiespasmòdic, ansiolític, sedant, vasodilatador, hipotensiu, carminatiu, antiinfecciós per *S. mutans* a altes concentracions (EMA, 2012) i cicatritzant.
  - **Acetat de linalil 25-47%:** aromàtic (Figura A.3. de l'annex), antiespasmòdic, ansiolític, sedant, antibacterià (Díaz Palma, 2018).
  - **1,8-Cineol (eucaliptol) 0,5-3%:** Antiinflamatori.
  - **Limonè 0,3-1%:** La seva síntesi augmenta en escassetat hídrica (B. López & Ruíz, 2010).
  - **Carbur sesquiterpènic** com **B-Cariofil·lè <6%:** cicatritzant.
  - **Terpinen-4-ol 1,2-8%** antiespasmòdic
- **Flavonoides:** metabòlits secundaris com **camferol**, propietats antioxidants (Bernardino Nicanor, 2015).
- **Hidroxicumarines:** Indicadors de la qualitat de la mel, les concentracions varien durant l'emmagatzematge (Guyot-Declerck et al., 2002).
  - **Tanins 13%** antioxidants (Lim, 2014).
- **Àcids fenilcarboxílics: i**nhibidors de la monoaminoxidasa i antioxidants (Wells et al., n.d.).

A escala de traces (EMA, 2012) l'**acetat de lavandulil té propietats** antioxidants i atreu insectes pol·linitzadors (Bernardino Nicanor, 2015)

Lavandula angustifolia té poc camferol però millor fragància. En conseqüència, aquesta lavanda tindrà utilitat en casos d'agitació (per via inhalatòria). En alguns documents es recomana l'ús de lavanda pel tractament de migranyes en menors de 6 anys via tòpica, però després de la revisió del treball podem concloure que no seria adequat, ja que no hi ha estudis suficients al respecte en aquest grup de població.

Lavandula latifolia: Aquest oli tindrà utilitat en casos de cremades, picadures i èczemes perquè és més cicatritzant i antiinflamatori que *Lavandula angustifolia,* ja que té més proporció de cineol i de camferol (Duran et al., 2019).

L'essència (a concentracions d'1-3%) té propietats:

1. Hipnòtiques. Útil pel tractament d'insomni de conciliació i de manteniment, ansietat i nerviosisme.
2. Digestives i antiespasmòdiques (Lis-Balchin & Hart, 1999).
3. Ajuda coadjuvant del tractament de l'asma perquè relaxa la musculatura bronquial.
4. Antisèptic: externament la podem usar per a la dermatitis i ferides tancades (Duran et al., 2019).

Alguns dels components bioactius de l'oli essencial que produeixen les lavandes semblen tenir una acció sinèrgica (Wells et al., n.d.).

BIOSÍNTESI DELS COMPONENTS ACTIUS DE LA LAVANDA

La biosíntesi de *Lavandula latifolia* inclou el metabolisme terpènic. Aquest té dos precursors principals comuns en totes les plantes que contenen terpens: IPP (isopentenil pirofosfat) i DMAPP (dimetilal·lil pirofosfat). Les dues vies metabòliques pròpies d'aquest són la ruta del MEP (metileritritol fosfat) i la ruta del MVA (àcid mevalònic). Són independents entre si, la via del MEP es duu a terme als plasts vegetals i en ella se sintetitzen els monoterpens, diterpens i carotenoides, mentre que la via del MVA, responsable de la síntesi dels sesquiterpens i esterols, es fa al citosol, al reticle endoplasmàtic i als peroxisomes. Mitjançant la membrana plastidial poden intercanviar metabòlits les dues vies entre si (Mendoza Poudereux, 2013).

Per una banda, la ruta MVA està controlada per la HMG-CoA (hidroximetilglutaril-CoA) reductasa (HMGCR). D'altra banda, la ruta del MEP està controlada per diferents factors enzimàtics: DXS (1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate synthase), regula el flux metabòlic; DXR (1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase), hi ha controvèrsia respecte a la seva funció; i HDR (4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl diphosphate reductase), que s'encarrega de passar el HMBPP (4-Hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphate) a IPP i DMAPP, fent l'últim pas de la via. Els enzims més destacables de la via MEP, DXS i HDR tenen una regulació transcripcional i post-transcripcional quan hi ha canvis metabòlics, ambientals o que afecten el desenvolupament. Mitjançant enginyeria metabòlica es poden augmentar els nivells d'alguns dels principals components monoterpènics de *Lavandula latifolia*. Per obtenir-los, cal sobreexpressar els gens implicats en la síntesi mitjançant biotecnologia. Aquests gens codifiquen per enzims en les rutes metabòliques involucrades, que són la via MEP, MVA i les monoterpens sintases. De la ruta MEP s'ha modificat el **gen DXS** i per la via MVA el **gen HMG1**. Aquest fet ha provocat un augment en la producció de l'oli essencial, observant-se un major augment en la producció de l'oli mitjançant la via del MEP, demostrant-se així que la via principal de formació de monoterpens és aquesta. Una altra manera de modificar la biosíntesi de l'oli essencial de *Lavandula latifolia* és modificar a l'alça el **gen MsLS**, que canvia la composició qualitativa del oli essencial augmentant la quantitat de **limonè**. Si modifiquem el gen de la linalol sintasa (MsLIS converteix GPP en linalol) aconseguirem un oli de millor qualitat i amb més activitat farmacològica. (Mendoza Poudereux, 2013). Per esquematitzar la informació, la Taula A.3. inclou els mecanismes de biosíntesis de *Lavandula Latifolia*.

ANÀLISI

Les anàlisis per determinar les **flors** de *Lavandula angustifolia* es descriuen a la Farmacopea Europea:

Primer realitzar un **estudi visual** a ull nu basant-nos en les característiques esmentades. Seguidament, fer una anàlisi **microscòpica.** Podem veure els caràcters diferencials a l'Annex a la Figura A.4.

Per diferenciar entre espècies d'espígol i determinar l'oli essencial de lavanda podem optar per una cromatografia de capa fina o cromatografia de gasos **acoblada a espectrometria de masses**. Altres paràmetres determinants són la densitat relativa, l'índex

Taula A.1. Diferenciació entre Lavandula angustifolia i Lavandula latifolia

	Lavandula angustifolia	Lavandula latifolia
Noms	Espígol, espígol ver	Barballó, espígol comú
Fulles	Estretes (2-3 mm)	Amples (5-8 mm)
Bràctees	Ovades	Estretes
Peduncles	No ramificats	Ramificats
Origen	Cultivada	Silvestre
Alçada	60-80 cm	0,3-1 cm
Normativa	norma ISO Núm. 3515:2002	No

Taula A.2. Resum mecanismes de biosíntesi de Lavandula latifolia

Vies metabòliques	MEP	MVA
Lloc	· Plasts	· Citosol · RE · Peroxisomes
Producte	◦ Monoterpens ◦ Diterpens ◦ Carotenoides	· Sesquiterpens · Esterols
Controlada per	Factors enzimàtics: · DXS · DXR · HDR	· HMG-CoA reductasa · HMGR

de refracció, la rotació òptica, el valor àcid o la puresa quiral.

Altres anàlisis no descrites a la Farmacopea Europea, però aplicables, són els moleculars: podem fer amplificació per **PCR**, **Southern Blot**, **Northern Blot** o **Western Blot**. Aquests són necessaris per fer plantes transgèniques (Mendoza Poudereux, 2013).

MÈTODES D'EXTRACCIÓ

La recol·lecció de les flors sense obrir de *Lavandula angustifolia* que posteriorment seran dessecades es fa a partir del segon any d'inflorescències cultivades. (Camarena Marqués, 2015). Tallar la planta en dies secs, i assecar-la. Posteriorment, destil·lar les inflorescències amb un circuit de vapor (EMA, 2015).

En un estudi comparatiu, les flors recol·lectades al cinquè any tenien una qualitat més elevada (B. López & Ruíz, 2010) però s'haurien de tenir en compte altres factors econòmics per aconsellar la rendibilitat de recol·lectar-les al cap de 5 anys, ja que la diferència de rendiment no és tan gran, com podem veure a la Taula A.2. de l'annex. També s'ha de considerar que si es recol·lecta massa tard, amb les llavors ja formades, el rendiment serà menor. Els cultius de lavanda duren aproximadament 10 anys (More, Fanlo, & Melero, 2009). Si es busca un rendiment millor, es pot cultivar lavandí que permet obtenir més oli essencial i a un preu menor.

El mètode d'extracció determinarà en gran part el rendiment de l'oli essencial. Es busca un mètode que no alteri els components, sent la **destil·lació per vapor d'aigua** la més recomanable i la que s'utilitza al sector industrial (Vergara Lazen, 2008), ja que s'aconsegueix millor qualitat de components com l'acetat de linalil i una distribució homogènia. Altre mètode d'extracció per aquest compost pot ser la **hidrodestil·lació**, que depèn de les temperatures assolides per obtenir evaporar tots els components. En conseqüència, la relació linalol/acetat de linalil queda disminuïda (B. López & Ruíz, 2010).

Per fer la **tintura** tradicional cal agafar les flors seques i tallar el tall i afegir alcohol. També es poden afegir algunes fulles, però no tenen tanta efectivitat com les flors. Un cop feta la mescla es deixa macerar dies a les fosques i es va mesclant (Duran et al., 2019).

Altres mètodes d'extracció existents basats en l'ús de **dissolvents orgànics** només s'usen en perfumeria, ja que podrien alterar els components amb activitat farmacològica (Marcia et al., 1996).

Després de realitzar el mètode d'extracció escollit, l'oli essencial s'emmagatzema a una temperatura de 7 ºC a les fosques, fins que sigui emportat per ser analitzat (Vergara Lazen, 2008).

MECANISME D'ACCIÓ

Pocs estudis se centren en el mecanisme d'acció molecular de les lavandes, generalment es basen en els resultats pràctics (V. López et al., 2017).

Atenint-nos a les principals vies d'administració podem considerar els següents aspectes farmacodinàmics:

Via **inhalatòria**:

Acció directa. Les molècules aromàtiques arriben al sistema límbic mitjançant l'olfacte perquè són volàtils i s'absorbeixen mitjançant els pulmons i arriben al torrent sanguini. Les cèl·lules olfactives posseeixen receptors no específics, però sí diferenciats que permeten distingir certes varietats d'olors. Cada olor provoca un perfil d'estímul sensorial al conjunt de cèl·lules olfactives que es transmetrà al SNC (Marcia et al., 1996). El sistema respiratori està directament relacionat amb el sistema nerviós mitjançant el sistema límbic, que és el centre emocional (Marcia et al., 1996).

Via **oral**:

Es veu afectada per l'efecte del primer pas hepàtic, que disminuirà la dosis efectiva.

Via **tòpica**:

Està limitada per la permeabilitat de les membranes de la pell. Triga uns 20 minuts a fer efecte (Cavanagh & Wilkinson, 2002). Els estímuls sensorials viatgen a través de les fibres nervioses fins a arribar als receptors de **GABA**, on el linalol modula la transmissió glutamatèrgica però també gabaèrgica. El linalol inhibeix la unió del glutamat al còrtex. El glutamat és un neurotransmissor excitatiu del SNC que es contraposa al GABA (Narváez. et al., 2017).

RESULTATS I DISCUSSIÓ

NIVELL D'EVIDÈNCIA DE LA SEVA ACTIVITAT

Tot i que no hi ha suficients proves d'assaigs clínics, s'han fet conclusions a partir de l'ús tradicional de l'oli essencial de la lavanda mitjançant el Comitè de Medicaments a base de plantes (HMPC). Aquest determina recomanacions sobre l'ús medicinal de l'oli essencial de lavanda: el descriu, extreu conclusions i justifica la informació i els riscs del seu ús. A causa de la seva llarga trajectòria d'ús, el HMPC atorga a l'oli essencial de lavanda la indicació pel tractament de "símptomes lleus d'estrès mental i esgotament, així com d'ajuda per dormir" que no necessiten supervisió mèdica (EMA, 2015).

En concret, el HMPC va comprovar els estudis de l'oli essencial de lavanda relacionada amb l'ansietat i els problemes del son, i va concloure que les cohorts no eren prou grans a cada estudi per poder-ne determinar la seva utilitat però sí demostrant uns bons resultats pel tractament d'aquestes afeccions (EMA, 2015).

ESTUDIS CLÍNICS REALITZATS

El resum dels resultats obtinguts en els assaigs porta a la conclusió que també hi ha mecanismes genètics involucrats (Cruz et al., 2003).

Els estudis més destacables en

animals inclouen: (Nahler, 2009)

1. Efectes **anticonvulsius** en administració parenteral intraperitoneal. A dosis de 140 mg/kg en rates i 250 mg/kg en ratolins amb xoc elèctric.
2. Efectes **neurodepressius** en administració oral. A dosis de 0,4 ml/kg en ratolins indueix el son i el prolonga en ratolins amb pentobarbital intraperitoneal (40 mg/kg). Per via intraperitoneal, incrementa els efectes narcòtics de l'alcohol, hexobarbital i clorhidrat en rates. **Depressió del SNC** en administració parenteral i en inhalació. Disminueix l'activitat motora. Un estudi en gerbils demostra uns resultats ansiolítics d'eficàcia similar al fàrmac diazepam. En aquest estudi, s'administrava oli essencial de *Lavandula angustifolia* via inhalada durant 2 setmanes i un altre durant 24 hores (Lim, 2014).

Figura A.2. Linalol (UNIIQUIM & UNAM, n.d.-f)

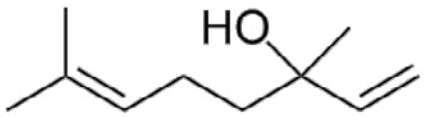


Figura A.3. Acetat de linalil (UNIIQUIM & UNAM, n.d.-a)

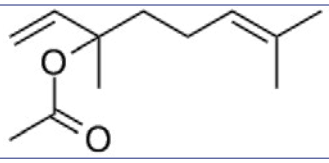
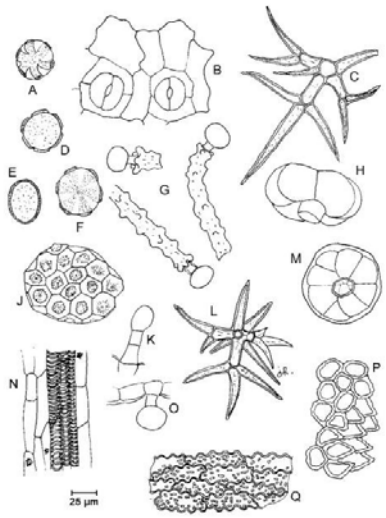


Figura A.3. Caràcters diferencials de Lavandula angustifolia. Extreta de la Farmacopea Europea.



Un altre assaig demostra que la combinació de lavanda amb imipramina millora els resultats que no pas la imipramina sola. (Akhondzadeh et al. 2003)

Els estudis més destacables en **humans** inclouen:

1. La *Comisión Nacional Asesora en Investigaciones de Plantas Medicinales* i els seus integrants van realitzar un estudi sobre l'ús de *Lavandula angustifolia* com a **ansiolític** en humans en concret en treballadors de la Universitat de Xile (1996). Concloent que els treballadors posteriorment tenien menys ansietat i més vitalitat.
2. Lillehei, Halcón, Savik, & Reis, estudien en un assaig controlat i aleatoritzat la influència de *Lavandula angustifolia* en la qualitat i quantitat del son en persones universitàries (2015). L'estudi, que va durar 2 setmanes, consistia adonar als pacients un pegat nocturn de lavanda, per tal que s'inhalés a la nit. Els resultats van concloure que la lavanda juntament amb una bona higiene del son pot millorar la qualitat i quantitat del son.
3. També per inhalació, es va provar l'efecte ansiolític en una consulta dentista durant 15 minuts, demostrant que el grup que es trobava dins la consulta aromatitzada amb oli essencial de lavanda estava més relaxat que el que no tenia lavanda a la consulta (Effati-Daryani et al., 2015).

A escala de **mecanismes moleculars**, existeix un estudi (V. López et al., 2017) que es basa en els mecanismes que té l'oli essencial de *Lavandula angustifolia* per produir un efecte sobre els receptors del SNC. Les conclusions principals que s'extreuen d'aquest assaig i per les quals es diu que és ansiolític són:

1. L'oli de lavanda té una gran afinitat pels receptors de glutamat NMDA, antagonitzant-lo, concloent que la CI50 equival a 0,04 µl/ml.
2. La lavanda i el linalol s'uneixen al transportador de serotonina SERT inhibint-lo de manera dosi dependent, però no s'uneixen al receptor de GABA (Lim, 2014).
3. No hi ha gran interacció amb la monoaminoxidasa A tot i que l'oli essencial posseeix components amb activitat inhibidora de la monoaminoxidasa.

Els **efectes adversos** trobats en els estudis són mínims, inclouen reaccions al·lèrgiques i d'hipersensibilitat rarament. S'ha de ser conscient que l'oli de lavanda no es pot aplicar sobre pell amb ferides o infectada (HMPC, 2012). Altres efectes adversos associats a l'oli de lavanda inclouen nàusees i vòmits, mal de cap, esgarrifances quan s'inhalen o es posen dosis especialment altes a la pell (Nahler, 2009).

Hi ha manca d'estudis en certs **grups de població**: menors de 12 anys, embarassades i lactants (sí que hi ha estudis com els que es detallen a la publicació de Wells et al. relacionats amb el tractament de l'ansietat en embarassades i insomni postpart de lactants, però no són suficients). Un exemple d'estudi en embarassades va ser el que es va fer a 141 dones que s'havien de posar via tòpica, durant 2 mesos, una crema de lavanda o placebo, per demostrar si aquesta disminueix l'ansietat en aquest grup de població. En aquest mateix estudi es va demostrar que els banys de lavanda no suposen una diferència significativa pel tractament de l'ansietat (Effati-Daryani et al., 2015). Tampoc hi ha estudis de toxicitat sobre la fertilitat, la genotoxicitat ni la carcinogènesi (HMPC, 2012). A partir d'1 gram per persona s'associa a somnolència.

Els pocs estudis de **toxicitat** que hi ha en animals conclouen que la dosi letal 50 (LD_{50}) equival a 9 g/kg d'oli essencial en ratolins i en rates per sobre de 5 g/kg per via tòpica i oral. La dosi

letal 100 (LD_{100}) en rates correspon a 6 ml/kg (Nahler, 2009).

No hi ha dubtes sobre la **seguretat** tant de l'oli com de les flors de lavanda (EMA, 2012). No es relacionen casos de sobredosi en humans (EMA, 2015), sí que caldrien més estudis per solidificar i assentar la funció de la lavanda.

INDICACIONS I POSOLOGIA RECOMANADA

L'oli essencial de lavanda se sol presentar en formes líquides per administrar via oral o per banys.

Ús intern:

Per administrar via **oral** a adolescents o adults es recomana entre 20-80 mg al dia d'oli essencial:

1. Prendre en infusió d'1 a 2 grams de flors dessecades dins de 150 ml d'aigua, durant 3 cops al dia.
2. Diluir 5 gotes d'oli essencial en 1 terròs de sucre 2 cops/dia (EMA, 2012).

Ús extern:

Per diluir en **banys:**

A. D'1 a 3 grams per bany diari.
B. De 15 a 30 ml. d'oli al 5-10% (EMA, 2012).

Per aplicar via **tòpica**: diluït al 10% per la intranquil·litat, agafar el son, problemes de flatulència o dolors menstruals.

Les **tintures** de lavanda han de ser 1:5 amb una extracció de 50-60% d'etanol. La dosi a prendre ha de ser de 2-4 ml, 3 cops al dia d'oli de lavanda (EMA, 2011).

Per **l'insomni** i **l'agitació** a la monografia ESCOP (2009) es pacten infusions d'1-2 cullerades de flor de lavanda, que equivaldrien a 0,8-1,6 grams, en 150 ml d'aigua per prendre mitja hora abans d'anar a dormir. O tintures amb les característiques prèviament comentades, i una dosi de 60 gotes al dia. O si es fa mitjançant l'oli 1-4 gotes a un terròs, els 20-80 mg prèviament comentats, de sucre.

Per registrar i comercialitzar un medicament a base de plantes dins la Unió Europea cal una autorització que s'ha de sol·licitar a l'Estat. L'Estat avalua la sol·licitud tenint en compte els criteris del Comitè de Medicaments a base de plantes (HMPC) (EMA, 2015).

CONCLUSIONS

1. La lavanda té efectes sobre el sistema nerviós central. Les conclusions extretes pels organismes de la EMA (encarregat d'estudiar els medicaments a base de plantes, HMPC), ESCOP I WHO són definides per la llarga tradició d'ús de l'oli essencial de *Lavandula angustifolia*. En conseqüència, la clínica d'aquest tractament queda ben definida mitjançant els resultats experimentals. Els assaigs estudiats demostren les propietats relaxants de l'ús de la lavanda, i en conseqüència, la lavanda es considera útil pel **tractament simptomàtic** de **l'ansietat** i en dosis més altes per **l'insomni** transitori. El fet que les lavandes no tinguin cap efecte advers a llarg termini podria suposar oportunitat terapèutica pel tractament de l'insomni crònic, del qual no s'han trobat estudis relacionats amb l'ús de lavanda al respecte. L'ansietat es caracteritza per uns símptomes que inclouen indigestió, intranquil·litat i problemes respiratoris, que la lavanda pot pal·liar mitjançant els seus components actius. La similitud dels símptomes provoca que la lavanda sigui efectiva tant en ansietat com insomni. Alguns estudis també demostren la utilitat de la lavanda com a tractament antidepressiu. Les espècies que han demostrat tenir més efecte farmacològic en ansietat i insomni són *Lavandula angustifolia* i *Lavandula latifolia*.
2. Els **components amb activitat farmacològica** que contenen les lavandes i són de major rellevància en el tractament de les malalties objecte d'estudi són els monoterpens com linalol, l'acetat de linalil i terpinen-4-ol, que tenen propietats sedants. El linalol actua mitjançant la via glutamatèrgica, inhibint-la, que també afectarà la via del GABA indirectament. Els flavonoides contribueixen a pal·liar els símptomes digestius que pot ocasionar l'ansietat. La principal diferència entre *Lavandula angustifolia* i *Lavandula latifolia* a escala de components i en conseqüència d'activitat farmacològica és que la *Lavandula latifolia* té més cineol i camferol que són útils per la cicatrització i antiinflamatoris, mentre que la *Lavandula angustifolia* posseeix més activitat sedant.
3. La via adient pel tractament de l'ansietat i l'insomni és principalment la inhalada, ja que no es veu afectada per l'efecte del primer pas hepàtic i la quantitat absorbida és major. La dosificació de la lavanda ha de correspondre a la marcada a l'etiqueta, és a dir, segons la seva puresa, per evitar sobredosificacions o infradosificacions involuntàries. A partir d'un gram es considera que la lavanda dona somnolència, a dosis menors serveix pel tractament de l'ansietat. Les dosis tòxiques són especialment altes, per tant, és una planta molt segura, tot i que la seguretat és determinada pels anys d'ús tradicional, ja que no hi ha suficients estudis relacionats amb la toxicitat.
4. Els nivells **d'eficàcia:** en ansietat i insomni lleu l'extracte de lavanda pot ser molt útil. Estudis demostren que *Lavandula angustifolia* pot tenir una eficàcia similar a la del fàrmac diazepam, sense suposar els efectes adversos que pot tenir el fàrmac. També pot ser complementària a altres tractaments farmacològics, com la imipramina.
5. Contraindicada en embarassades, lactants i infants generalment a causa de l'absència d'estudis en aquests de-

terminats grups poblacionals. La seva acció sobre el sistema nerviós central com a sedants, pot potenciar l'acció dels barbitúrics, les benzodiazepines, els antihistamínics i l'alcohol. Precaució: El paper del farmacèutic és conèixer el total de medicaments que es pren el pacient, i aquest ha d'incloure els medicaments basats en productes naturals, ja que poden interaccionar també, tot i que amb menys freqüència. És habitual que el pacient s'oblidi de comentar si pren fitoteràpia, en conseqüència una bona atenció farmacèutica és necessària per evitar interaccions. El paper del farmacèutic és clau en casos de tractaments amb fitoteràpia perquè no són supervisats per metges. El supervisor serà el farmacèutic.

6. Fins ara, un bon **rendiment** en l'obtenció de l'oli de lavanda ha estat inversament proporcional a la qualitat d'aquest. A temperatures massa altes s'obté un menor rendiment i major qualitat dels èsters de la lavanda. Durant l'època de floració, les pluges abundants augmenten el rendiment. Tot i que la qualitat sol ser més alta quan es cultiva la lavanda durant 5 anys, a causa d'altres factors essencialment econòmics, és millor cultivar-les i recollir les inflorescències al cap de 2 anys. Podem modificar el contingut qualitatiu i quantitatiu de l'oli essencial de lavanda mitjançant enginyeria biotecnològica, actuant sobre els gens DXS, HDR, MsLS, MsLIS. Per aconseguir un millor rendiment de l'oli essencial es pot cultivar lavandí. ■

Bibliografia

1. Bernardino Nicanor, A. (2015). Aceites esenciales derivados de plantas y especies, como antioxidantes y su influencia en el consumo humano. Los Alimentos En México y Su Relación Con La Salud, (February 2014), 149–164. Extret de http://www.researchgate.net/publication/266910768_Aceites_esenciales_derivados_d e_plantas_y_especies_como_antioxidantes_y_su_influencia_en_el_consumo_humano
2. Camarena Marqués, M. (2015). Composición química de los aceites esenciales de Lavanda y Tomillo. Determinación de la actividad antifúngica. 62.
3. Cavanagh, H. M. A., & Wilkinson, J. M. (2002). Biological activities of lavender essential oil.
4. Phytotherapy Research, 16(4), 301–308. https://doi.org/10.1002/ptr.1103
5. Cruz, S. Eugenia, González, M., Gómez, J., & Ramírez, P. A. (2003). Modelos de ansiedad. Revista Mexicana de Análisis de La Conducta, Vol. 29, pp. 93–105.
6. Díaz Palma, R. M. (2018). Efecto del acetato de linalilo sobre C. albicans, E. coli y en la línea celular de Cáncer Cervicouterino SiHa.
7. Duran, N., Manonelles, M., & Pascual, R. (2019). Guia de plantes medicinals dels Països Catalans (Cossetània, Ed.).
8. Effati-Daryani, F., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., Mirghafourvand, M., Taghizadeh,
9. M., & Mohammadi, A. (2015). Effect of Lavender Cream with or without Foot-bath on Anxiety, Stress and Depression in Pregnancy: a Randomized Placebo-Controlled Trial. Journal of Caring Sciences, 4(1), 63–73. https://doi.org/10.5681/jcs.2015.007
10. EMA. (2011). Lavandulae flos - monograph. 44(January). Extret de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-
11. _Community_herbal_monograph/2011/02/WC500102064.pdf
12. EMA. (2012). Assessment report on Lavandula angustifolia Miller , aetheroleum and Lavandula angustifolia Miller , flos. EMA/HMPC/143183/2010. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 44(March), 1–46.
13. EMA. (2015). Aceite esencial de lavanda. 44(0).
14. Fißler, M., & Quante, A. (2014). A case series on the use of lavendula oil capsules in patients suffering from major depressive disorder and symptoms of psychomotor agitation, insomnia and anxiety. Complementary Therapies in Medicine, 22(1), 63–69. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.11.008
15. Guyot-Declerck, C., Renson, S., Bouseta, A., & Collin, S. (2002). Floral quality and discrimination of Lavandula stoechas, Lavandula angustifolia, and Lavandula angustifolia x latifolia honeys. Food Chemistry, 79(4), 453–459. https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00216-9
16. HMPC. (2012). Community herbal monograph on Lavandula angustifolia, aetheroleum. EMA/HMPC/143181/2010. 44(March), 1–5.
17. Lillehei, A. S., Halcón, L. L., Savik, K., & Reis, R. (2015). Effect of inhaled lavender and sleep hygiene on self-reported sleep issues: A randomized controlled trial. Journal of Alternative and Complementary Medicine, 21(7), 430–438. https://doi.org/10.1089/acm.2014.0327
18. Lim, T. K. (2014). Lavandula angustifolia. In Edible Medicinal and Non Medicinal Plants (pp.
19. 156–185). https://doi.org/10.1007/978-94-017-8748-2_8
20. Lis-Balchin, M., & Hart, S. (1999). Studies on the Mode of Action of the Essential Oil of Lavender (Lavandula angustifolia. 542(January), 540–542.
21. López, B., & Ruíz, O. S. (2010). Cultivo de lavanda: calidad y rendimientos del aceite esencial.
22. López, V., Nielsen, B., Solas, M., Ramírez, M. J., & Jäger, A. K. (2017). Exploring pharmacological mechanisms of lavender (Lavandula angustifolia) essential oil on central nervous system targets. Frontiers in Pharmacology, 8(MAY), 1–8. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00280
23. Marcia, Fernández Rocca, P., Faundez Curiante, B., Zagal Montecinos, A. M., Gordon Martí, J., & Valenzuela Zambrano, B. (1996). Fitoaromaterapia como complemento para mejorar la salud laboral. Revista Cubana de Plantas Medicinales, 16(3), 279–295. Extret de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962011000300008
24. Mendoza Poudereux, I. (2013). Studies on the terpene metabolism in Lavandula latifolia Medicus.
25. More, E., Fanlo, M., & Melero, R. (2009). Cultivo de plantas medicinales y condimentarias en Cataluña.
26. Nahler, G. (2009). Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP). Dictionary of Pharmaceutical Medicine, (July 1999), 32–32. https://doi.org/10.1007/978-3-21189836-9_245
27. Narváez., J. E. R., Silva, Sáenz, R. N., Altamirano, & Salinas, A. S. (2017). Diseño y formulación de una loción contra el estrés a base de aceites esenciales de Toronjil (Melissa officinalis) y Lavanda (Lavandula angustifolia). (3), 43.
28. https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004
29. Pérez, C. F. (2014). Estudio de la capacidad antioxidante de derivados de hidroxicumarina en sistemas homogéneos y en modelos de membrana lipídica. 166.
30. Regnault, F., & Nangis, G. (n.d.). Espliego. 46–47.
31. Sarrais Oteo, F., & De Castro Manglano, P. (2007). El insomnio. Anales Del Sistema Sanitario de Navarra, 30(SUPPL. 1), 121–134. https://doi.org/10.4321/s113766272007000200011
32. Sierra, Juan Carlos; Ortega, Virgilio; Zubeidat, I. (2003). Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar. Revista Mal-Estar e Subjetividade, 3(1), 10–59. Extret de http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1518-
33. 61482003000100002&lng=pt&nrm=iso
34. Vergara Lazen, M. A. (2008). Caracterización del aceite esencial de lavanda (Lavandula angustifolia Mill.) por cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa, en distintas localidades de la Décima Región de Chile. 3, 1–23. Extret de http://www.ncbi.nlm.nih.gov.myaccess.library.utoronto.ca/pubmed/11720961
35. Wells, R., Truong, F., Adal, A. M., Sarker, L. S., & Mahmoud, S. S. (n.d.). Lavandula Essential Oils: A Current Review of Applications in Medicinal, Food, and Cosmetic Industries of Lavender.

Boswèl·lia (Boswellia serrata Roxb. ex Colebr.)

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

INTRODUCCIÓ

Boswellia serrata és un arbre caducifoli de la família de les Burseraceae, que es troba a les zones seques i muntanyenques de Bangladesh, Índia i Pakistan, conegut també com a Olíban o arbre de l'encens de l'Índia i, en sànscrit com Shallaki. La seva resina gomosa s'ha utilitzat àmpliament en la medicina tradicional i ayurvèdica per a usos molt variats que inclouen tractar úlceres cròniques, malalties òssies, reumàtiques i nervioses, tuberculosi, limfadenitis, trastorns del tracte urinari, malalties de la pell, amenorrea, dismenorrea, dolor als mugrons, tinya, icterícia, diarrea, disenteria, dispèpsia, hemorroides, i altres[1]. Es comercialitza a l'Índia per tractar l'artritis reumatoide des del 1982[1].

MÈTODE

Per elaborar aquest article s'ha fet una cerca a PubMed, Academia.edu i Google Scholar, creuant les paraules: *Boswellia serrata*, composició, propietats, inflamació, osteoartritis, intestí, síndrome metabòlica, revisió (escrites en anglès). S'han exclòs els articles dels quals només es podia obtenir el resum.

RESULTATS

BREU DESCRIPCIÓ DE LA PLANTA (ORWA C ET. AL.)[2]

Boswellia serrata és un arbre caducifoli d'una alçada mitjana de 9 a 15 m amb una copa lleugera i estesa de branques una mica caigudes. L'escorça és de color verd grisenc i està constituïda per capes tan fines

Imatge 1. Boswellia serrata en Kinnerasani Wildlife Sanctuary, Andhra Pradesh, India.
[De J.M. Garg - Treball propi, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=63561]

Paraules clau:
Boswellia serrata
Inflamació
Osteoartritis
Intestí
Diabetis.

com el paper que s'esclofollen a l'exterior i una capa interna gruixuda cendrós vermellosa. Fulles de marges dentats, alternes, imparipinnades, de 20-45 cm de llarg, apinyades cap als extrems de les branques; folíols de 17-31 cm, oposats, sèssils, lanceolats. Flors blanques, en raïms, de 10-20 cm de llargada, més curtes que les fulles, apinyades cap als extrems de les branques, però no terminals, que a l'Índia floreixen des de finals de gener a març-abril. Els fruits son drupes d'1,3 cm de llarg, trígons, amb tres valves i tres pirens cuirassats, d'una llavor, alats, juntament amb els marges; maduren de maig a juny. El nom específic, *serrata*, es refereix als marges dentats de les fulles.

PART UTILITZADA

La part utilitzada és la goma resina que, segons la Farmacopea Europea, és l'exsudat obtingut per incisió a la tija o branques, dessecat a temperatura ambient, amb un contingut mínim de l'1% d'àcid 11-ceto-β-boswèl·lic (KBA) i de l'1% d'àcid acetil-11-ceto-β-boswèl·lic (AKBA), respecte a la droga dessecada.

COMPOSICIÓ QUÍMICA (AL-YASIRY ET AL., 2016)[3]

La resina de Boswèl·lia conté aproximadament un 5-9% d'oli essencial, un 65-85% de resina soluble en alcohol i el 21-22% restant és goma soluble en aigua (fracció polisacàrida i substàncies polimèriques). Els principals components actius d'aquesta resina són monoterpens, diterpens, triterpens, àcids triterpènics tetracíclics (àcids tirucalènics) i àcids triterpènics pentacíclics, especialment els àcids acetil-ß-boswèl·lic, acetil-11-ceto-ß-boswèl·lic, α-boswèl·lic i 11-ceto-ß-boswèl·lic (KBA).

ACTIVITAT FARMACOLÒGICA, MECANISMES D'ACCIÓ I INDICACIONS SEGONS LA CLÍNICA

Els preparats de Boswèl·lia han mostrat inhibir enzims inflamatoris i evitar l'alliberament de leucotriens, cosa que justificaria el seu efecte antiinflamatori i el seu ús en osteoartritis, malaltia inflamatòria intestinal i inflamacions dels bronquis[3].

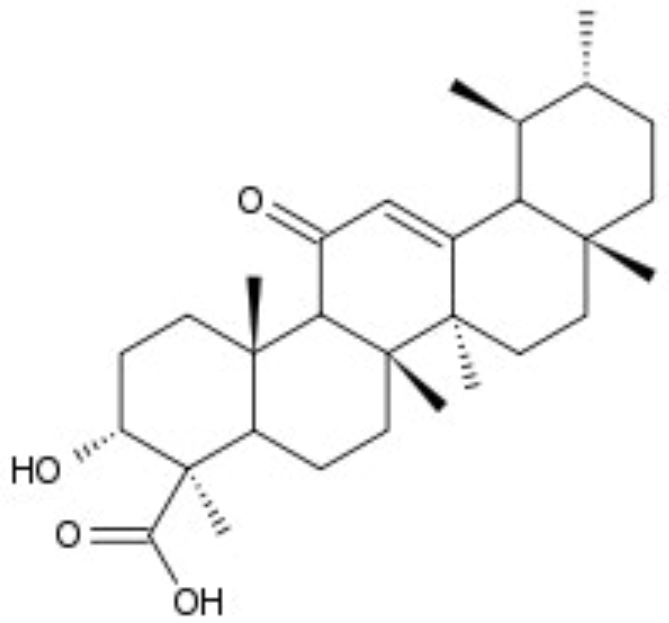
Els àcids triterpènics pentacíclics es consideren responsables de la inhibició dels enzims proinflamatoris. Els àcids boswèl·lics són responsables d'inhibir la 5-lipoxigenasa de forma no redox i no competitiva, cosa que condueix a la inhibició de la biosíntesi de leucotriens en els granulòcits neutròfils. A més, poden inhibir l'elastasa dels leucòcits, induir apoptosi i suprimir les topoisomerases del leucoma i línies cel·lulars de glioma (Al-Saidi et al. 2012)[4].

Dels quatre àcids boswèl·lics, l'àcid acetil-11-ceto-β-boswèl·lic (AKBA) es considera l'inhibidor més potent de la 5-lipoxigenasa (5-LOX), enzim clau per a la biosíntesi de leucotriens a partir de l'àcid araquidònic en la cascada inflamatòria cel·lular. Així mateix, és responsable del bloqueig de la síntesi de substàncies proinflamatòries com l'àcid 5-hidroxieicosatetraenoic (5-HETE) i el leucotriè B4 (LTB4) (5). La supressió de la síntesi de leucotriens a través de la inhibició de 5-LOX es considera el principal mecanisme subjacent a l'efecte antiinflamatori de l'àcid boswèl·lic[3].

Un estudi va revelar que un extracte pur de *Boswellia serrata* presenta activitat antiinflamatòria en cèl·lules mononuclears de sang perifèrica humana (PBMC) i macròfags de ratolí a través de la inhibició del factor de necrosi tumoral alfa (TNF-α), interleucina-1 beta (IL- 1β) i mediadors inflamatoris de l'òxid nítric (NO) (Gayathri B et al. 2007)[6].

Boswellia serrata és una de les plantes medicinals que tradicionalment es fa servir per tractar la diabetis en la medicina tradicional d'Iran, Índia i altres països (Mehrzadi S et al., 2018)[7], per això aquesta acció també ha estat investigada en els últims anys. Un treball en model animal va mostrar que la goma resina de *Boswellia serrata* evita la destrucció dels illots pancreàtics i la conseqüent hiperglucèmia, probablement mitjançant la inhibició

Imatge 2. Àcid 11-ceto-beta-boswèl.lic. By Fvasconcellos - Own work, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1275182



de la producció/acció de citocines relacionades amb la inducció de la inflamació dels illots en un procés autoimmune (Shehata et al., 2007)[8]. Alguns autors postulen que extractes de Boswèl·lia i l'àcid 11-ceto-β-boswèl·lic, en inhibir l'expressió de citocines proinflamatòries de les cèl·lules immunocompetents poden prevenir la insulitis i la resistència a la insulina en la diabetis tipus 1 i tipus 2, respectivament, i, per tant, pot ser una opció en el tractament/prevenció de la diabetis. Es planteja la hipòtesi que, molecularment, els àcids boswèl·lics de l'extracte i 11-ceto-β-boswèl·lic actuen a través de la interferència amb la via de senyalització de la quinasa IκB/factor de transcripció nuclear-κB (IKK/NF-κB) a través de la inhibició de l'activitat de fosforilació d'IKK. No obstant això, calen més investigacions i estudis clínics ben dissenyats (Ammon et al., 2019)[9].

L'activitat antioxidant de l'extracte aquós de *Boswellia serrata* es va provar amb un extracte aquós de la goma resina. L'extracte aquós va mostrar activitat eliminadora de radicals lliures depenent de la concentració. A la concentració de 500 mg/mL, l'extracte aquós va eliminar 94,6% de difenil picrilhidrazil, 80,9% d'òxid nítric, 40,97% d'hidròxid i 86,2% de radicals superòxid. A la concentració de 500 mg/mL, l'extracte va mostrar la màxima capacitat reductora (convertint Fe 3+ a Fe 2+).

Així mateix, els àcids boswèl·lics han mostrat un efecte antiproliferatiu sobre tumors (Schauss et al.,1999)[1].

La monografia de la WHO[10] recull, com a clínicament provat, el seu ús per alleugerir el dolor de l'artritis i també per al tractament simptomàtic de malalties inflamatòries de l'intestí. Així mateix, s'ha estudiat l'eficàcia del seu ús tradicional com a coadjuvant de la diabetis, l'asma bronquial i altres malalties.

Boswèl·lia en osteoartritis

Diversos estudis clínics han estudiat l'eficàcia i la seguretat de la goma resina de *Boswellia serrata* en el tractament de l'osteoartrosi (especialment en la de genoll).

Una revisió i metaanàlisi publicada el 2020 (Yu et al.)[11], va obtenir dades d'assajos controlats aleatoris per avaluar els efectes de Boswèl·lia o el seu extracte davant de placebo o tractament de la medicina occidental en pacients amb OA. Els resultats primaris van incloure: puntuació analògica visual (EVA), puntuació de dolor, rigidesa i funció segons l'escala WOMAC per a l'artrosi i l'índex de Lequesne.

La revisió va incloure set assajos amb 545 pacients. En comparació amb grups de control, es va trobar que Boswèl·lia i el seu extracte poden alleujar el dolor [EVA: (DMP

Taula 1. Resum de les característiques dels tres estudis que inclouen exclusivament extractes de Boswellia serrata, compresos en la revisió i metaanàlisi de Yu et al., 2020[11]

Primer autor i any	Tipus d'estudi	Tipus de preparat utilitzat	Resultats
Sengupta K et al., 2008[1]	EC doble cec, aleatoritzat i controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'un extracte patentat de Boswellia serrata per al tractament de l'osteoartritis de genoll	100 mg o 250 mg/dia, d'un extracte de *Boswellia serrata* estandarditzat per contenir almenys un 30% d'àcid 3-O-acetil-11-ceto-β-boswèl·lic (AKBA)	Ambdues dosis van mostrar reducció significativa del dolor i millora significativa de la funció; encara que la dosi superior es va mostrar més ràpida. Les dues dosis es van mostrar segures. Es va mostrar, així mateix, reducció dels moduladors proinflamatoris, i reducció de la degradació enzimàtica del cartílag en pacients amb OA
Sengupta K et al. 2010[2]	EC doble cec, aleatoritzat i controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia comparativa i la tolerabilitat de 2 extractes en el tractament de l'osteoartritis (OA) del genoll.	- 100 mg/dia d'un extracte de *Boswellia serrata* estandarditzat per contenir almenys un 30% d'àcid 3-O-acetil-11-ceto-β-boswèl·lic (AKBA) - 100 mg/dia d'una composició sinèrgica que conté extracte de *B. serrata* enriquit selectivament amb AKBA i oli no volàtil de *B. serrata*. Conté no menys de 20% de l'AKBA.	Tots dos extractes van millorar significativament la funció articular davant de placebo. La composició sinèrgica va exhibir una millor eficàcia reduint el dolor tan aviat com després d'1 setmana de tractament. Les dues opcions es mostren segures.
Vishal AA, et al., 2011[3]	EC doble cec, aleatoritzat i controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia primerenca d'un extracte patentat de Boswèl·lia, en subjectes amb osteoartritis de genoll.	100 mg/dia d'una composició sinèrgica que conté extracte de *B. serrata* enriquit selectivament amb AKBA i oli no volàtil de *B. serrata*. Conté no menys de 20% de l'AKBA.	L'extracte va proporcionar millores significatives en la puntuació del dolor i la capacitat funcional en tan sols 5 dies de tractament.

1. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, Dey D, Raychaudhuri SP. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. Arthritis Res Ther. 2008;10(4):R85. doi: 10.1186/ar2461
2. Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, et al. Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin® and Aflapin® against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. Int J Med Sci. 2010;7:366–77.
3. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin® in subjects with osteoarthritis of knee. Int J Med Sci. 2011;8:615-22.

-8,33; IC del 95% -11,19, -5,46; P<0,00001); Dolor WOMAC: (DMP -14,22; IC del 95% -22,34, − 6,09; P = 0,0006)] i la rigidesa [rigidesa WOMAC: (DMP -10,04; IC del 95%: -15,86, -4,22; P = 0,0007)], així com millorar la funció de l'articulació [funció WOMAC: (DMP -10,75; IC 95% -15,06, -6,43; P<0,00001); índex de Lequesne: (DMP -2,27; IC del 95%: -3,08, -1,45; P<0,00001)]. La conclusió dels autors és que, segons l'evidència actual, Boswèl·lia i el seu extracte poden ser una opció de tractament eficaç i segura per a pacients amb OA, i que la durada recomanada del tractament és almenys de 4 setmanes.

Tres dels estudis inclosos en la revisió van utilitzar extractes comercials patentats de *Boswellia serrata* estandarditzats en àcid acetil-11-ceto-β-boswèl·lic (AKBA) (amb no menys del 20 o 30%). Les característiques d'aquests tres estudis es resumeixen a la taula 1. La resta d'estudis inclouen combinacions de Boswèl·lia amb altres espècies vegetals o Metilsulfonilmetà.

Fora d'aquesta revisió destaquen dos estudis més. El primer (Kimmatkar et al., 2003)[12], és un estudi creuat aleatoritzat doble cec controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat d'un extracte de *Boswellia serrata* (BSE) (contenint un mínim de 40% d'àcids boswèl·lics totals (BA)) en 30 pacients amb osteoartritis de genoll, que es van dividir en dos grups de 15 pacients que van rebre una càpsula de 330 mg de BSE o una de placebo, tres cops al dia, durant vuit setmanes. Després de la primera intervenció, es va donar un període de rentatge i després es van creuar els grups per rebre la intervenció oposada durant vuit setmanes més. Tots els pacients que van rebre l'extracte de Boswèl·lia van informar disminució del mal de genoll, augment de la flexió del genoll i augment de la distància recorreguda. A més, es va reduir la freqüència de la inflor de l'articulació del genoll. Radiològicament no hi va haver canvis. Les diferències observades entre el fàrmac tractat i el placebo van ser estadísticament significatives i clínicament rellevants. El BSE va ser ben tolerat pels subjectes excepte per reaccions adverses gastrointestinals menors. Tots els pacients van optar per continuar amb el tractament de Boswèl·lia fins i tot després de la finalització de l'estudi.

El segon estudi (Majeed et al., 2019)[13], és un assaig doble cec controlat amb placebo en humans per avaluar la seguretat i l'eficàcia d'un suplement oral a base d'un extracte de *Boswellia serrata* (BSE) estandarditzat que conté un 30% d'àcid 3-acetil-11-cet -β-boswèl·lic (AKBBA) juntament amb altres tres àcids β-boswèl·lics bioactius (BBA, KBBA i ABBA). Un total de 48 pacients amb osteoartritis (OA) de genoll van ser aleatoritzats i assignats en dos grups als quals es va administrar BSE o placebo durant un període de 120 dies. Els resultats de l'assaig van revelar que el tractament amb BSE va millorar significativament la funció física dels pacients en reduir el dolor i la rigidesa en comparació del placebo. Les avaluacions radiogràfiques van mostrar una millora en la separació de l'articulació del genoll i una reducció dels osteòfits, cosa que confirma l'eficàcia del tractament. També es van reduir significativament els nivells sèrics de proteïna C reactiva d'alta sensibilitat, un marcador inflamatori potencial associat amb l'OA de genoll. No hi va haver esdeveniments greus reportats. Aquest és el primer estudi realitzat durant un període de 120 dies, fet que el converteix en l'assaig més llarg realitzat amb Boswèl·lia en pacients amb artrosi de genoll. Segons els autors, els resultats proporcionen proves que els components biològicament actius de l'extracte, és a dir, AKBBA i BBA, actuen de forma sinèrgica per exercir una activitat antiinflamatòria/antiartrítica que mostra una millora en la capacitat física i funcional i redueix el dolor i la rigidesa.

Boswèl·lia en inflamació intestinal

Un estudi en línies cel·lulars intestinals va mostrar que el pretractament d'extracte de goma resina de Boswèl·lia (BSE) i AKBA va prevenir significativament les alteracions funcionals i morfològiques i també la fosforilació de NF-κB induïda pels estímuls inflamatoris. A les mateixes concentracions, BSE i AKBA van contrarestar l'augment de ROS causat per l'exposició a H2O2. Les dades van mostrar la correlació positiva de l'activitat antioxidant amb el mecanisme involucrat en el manteniment fisiològic de la integritat i la funció de l'epiteli intestinal. Aquesta acció protectora de la barrera epitelial intestinal del dany inflamatori recolza, segons els autors, el seu ús com a adjuvant segur en pacients afectats de malaltia inflamatòria intestinal (Catanzaro et al., 2015)[14].

Un assaig multicèntric, doble cec, aleatoritzat, controlat amb placebo, va investigar l'efecte d'un extracte de *Boswellia serrata* (BSE) sobre els símptomes, la qualitat de vida i la histologia en pacients amb colitis col·làgena (Madisch et al., 2007)[15]. Trenta-un pacients amb diarrea crònica i colitis col·làgena comprovada histològicament van ser aleatoritzats per rebre BSE oral 400 mg tres vegades al dia durant 6 setmanes o placebo. Es va realitzar colonoscòpia i histologia completa abans i després del tractament. Els símptomes clínics i la qualitat de vida es van avaluar mitjançant qüestionaris estandarditzats i el qüestionari de salut SF-36. Després de 6 setmanes, la proporció

de pacients en remissió clínica va ser més gran al grup de Boswèl·lia que al grup de placebo (per protocol 63,6%; 95% IC, 30,8-89,1 vs 26,7%, 95% IC, 7,7-55,1, p=0,04, intenció de tractar 43,8% vs 26,7%, p=0,25) sense cap efecte sobre la histologia i la qualitat de vida. La conclusió dels autors va ser que els resultats suggereixen que l'extracte de goma resina de Boswèl·lia podria ser clínicament efectiu en pacients amb colitis col·làgena, encara que és evident que calen assajos més grans per establir l'eficàcia clínica.

Pel que fa a la síndrome de Crohn, els dos principals estudis mostren resultats discordants. Un estudi aleatoritzat i doble cec en què van participar 102 pacients (Gerhardt, 2001)[16] va observar que un extracte de Boswèl·lia va tenir una eficàcia similar a la mesalazina (superior en l'avaluació benefici/risc). L'altre estudi aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo, en què van participar 108 pacients (Holtmeier, 2011)[17], la goma oleoresina de Boswèl·lia va mostrar un bon perfil de seguretat en tractament prolongat, però no va superar en eficàcia el placebo. A la monografia corresponent a Boswèl·lia de Fitoteràpia Vademecum de prescripció (18), s'assenyala al respecte que cal considerar que aquest segon assaig es va acabar abans d'hora a causa de la discriminació insuficient de l'extracte i el placebo respecte a la variable principal d'eficàcia.

Boswèl·lia en diabetis

Se sap que la diabetis tipus 1 és una malaltia autoimmune dirigida a les cèl·lules beta productores d'insulina als illots pancreàtics, on la inflamació condueix a la seva mort i a la deficiència d'insulina. Per part seva, la diabetis tipus 2, estretament relacionada amb el sobrepès, es caracteritza per la resistència a la insulina relacionada amb la presència d'inflamació crònica de baix grau. En ambdós casos, les citocines proinflamatòries juguen un paper important en causar insulitis (inflamació dels illots) en el cas de D1 i estar relacionades amb la inflamació crònica a D2.

Estudis experimentals han demostrat que la goma resina de *Boswellia serrata* i els seus components farmacològicament actius, inclòs l'àcid 11-ceto-beta-boswèl·lic, suprimeixen l'expressió de citocines proinflamatòries en diverses cèl·lules immunocompetents, per la qual cosa podrien prevenir la insulitis i la resistència a la insulina en la diabetis tipus 1 i tipus 2, respectivament, i, per tant, podrien ser una opció en el tractament/prevenció de la diabetis[9]. No obstant això, hi ha pocs estudis clínics realitzats en diabetis en humans. Els dos treballs més referenciats són el d'Azadmehr A. et al. de 2014[19] i el de Mehrzadi S. et al. de 2018[7], amb resultats discordants.

El primer treball esmentat (Azadmehr et al.)[19], és un assaig clínic doble cec en 71 pacients amb diabetis tipus 2 on els pacients es van dividir aleatòriament en dos grups, un d'intervenció i un altre placebo. Els pacients de tots dos grups van seguir amb teràpia antidiabètica estàndard (metformina). Als pacients del grup de tractament se'ls va administrar diàriament, durant 12 setmanes dues càpsules de 400 mg de goma resina de Boswèl·lia i a l'altre grup dues càpsules de placebo, respectivament.

Al final de la dotzena setmana es van mesurar la glucèmia en dejú (FBS), l'hemoglobina glicosilada (HbA1c), la insulina, el colesterol total (CT), el LDL colesterol, l'HDL colesterol, els triglicèrids (TG), i altres paràmetres. La goma resina de Boswèl·lia va reduir significativament els nivells de FBS, HbA1c, insulina, CT, LDL i TG ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,003$, $p < 0,001$ i $p < 0,001$, respectivament) els altres nivells de lípids en sang i proves de funció hepàtica/renal ($p > 0,05$) en comparació del placebo al final de l'estudi.

A més, aquesta planta va mostrar un efecte antioxidant i tampoc no es van informar efectes adversos. Els autors van concloure que els resultats suggereixen que la goma resina de Boswèl·lia podria utilitzar-se com un agent antioxidant, antihiperglucèmic i antihiperlipidèmic segur per a pacients diabètics tipus 2.

En el segon treball (Mezhardi et al.)[7] es van avaluar els efectes antihiperglucemiants i reductors de lípids de la goma resina de *Boswellia serrata* en 56 pacients amb diabetis tipus 2 que van ser assignats aleatòriament a 2 grups per rebre 250 mg de goma resina de *Boswellia serrata* o placebo al dia durant 8 setmanes a més dels seus tractaments antidiabètics de rutina.

Encara que després de la intervenció hi va haver una reducció considerable en la glucosa en sang en dejú, l'hemoglobina glicosilada i els triglicèrids al grup de goma resina de *Boswellia serrata*, no es va observar una diferència significativa en totes les mesures de resultat entre els 2 grups al final de l'estudi. Per això els autors van concloure que l'ús complementari de goma resina de Boswèl·lia amb una dosi diària de 500 mg no va tenir un millor efecte hipoglucemiant i reductor de lípids que el placebo en pacients diabètics.

No obstant això, Ammon, en la revisió del 2019[9], que inclou dades experimentals, preclíniques i clíniques, conclou que aquesta discrepància entre l'estudi d'Azadmehr et al. (2014)[19] i el de Mehrzadi et al. (2018)[7] podria explicar-se per la dosi més gran de la resina, és a dir, 400 mg dues vegades al dia, i el tractament més prolongat (12 setmanes)

que la dosi de 250 mg dues vegades al dia durant 8 setmanes. Malauradament, per raons ètiques, tots dos estudis no es van poder realitzar sense una teràpia antidiabètica addicional.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Els principals components de la goma resina de *Boswellia serrata* són els àcids boswèl·lics, entre els quals el més important i abundant és l'àcid 3-O-acetil-11-ceto-β-boswèl·lic (AKBA), que en l'experimentació ha demostrat ser un inhibidor de la 5-lipoxigenasa amb efectes antiinflamatoris i antiartrítics. Dels resultats obtinguts en els estudis fets amb pacients osteoartrítics es desprèn que els extractes de la goma resina estandarditzats a AKBA i àcids boswèl·lics poden ser beneficiosos en pacients afectats per osteoartritis i possiblement també d'altres tipus d'artritis. Segons els autors dels diferents estudis publicats, els resultats proporcionen proves que els components biològicament actius de l'extracte, és a dir, AKBBA i BBA, actuen de forma sinèrgica per exercir una activitat antiinflamatòria/antiartrítica que mostra una millora en la capacitat física i funcional i redueix el dolor i la rigidesa en casos d'osteoartritis de genoll.

En petits assaigs clínics, també s'han demostrat certs beneficis en casos de colitis ulcerosa. Tot i això, per al manteniment de la remissió de la colitis col·lògena i la malaltia de Crohn, l'evidència és contradictòria.

Pel que fa al seu paper com a tractament complementari dels tractaments farmacològics de la diabetis, tot i que s'ha demostrat que els seus components farmacològicament actius, inclòs l'àcid 11-ceto-beta-boswèl·lic, suprimeixen l'expressió de citocines proinflamatòries en diverses cèl·lules immunocompetents que podrien prevenir la insulitis i la resistència a la insulina a la diabetis tipus 1 i tipus 2, respectivament, i, per tant, podrien ser una opció en el tractament/prevenció de la diabetis, hi ha pocs assaigs clínics i s'han obtingut resultats discordants, per la qual cosa caldrien més estudis de bon disseny, per poder considerar la seva recomanació. ■

Bibliografia

1. Schauss, Alexander G., Milholland Rebecca B.R., and Munson, Suzane E. Indian frankincense (Boswellia serrata) gum resin extract: A review of therapeutic applications and toxicology. Natural Medicine Journal. 1999; Vol. 2, No. 2, pp. 16-20. [Consultat 28 de setembre de 2022] Disponible a https://www.herbalgram.org/resources/herbclip/issues/bin_169/review41447/
2. Orwa C, A Mutua, Kindt R , Jamnadass R, S Anthony. 2009 Agroforestree Database:a tree reference and selection guide version 4.0 (http://www.worldagroforestry.org/sites/treedbs/treedatabases.asp)
3. Al-Yasiry, Ali Ridha Mustafa; Kiczorowska Bożena. Frankincense-therapeutic properties. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016 Jan 4;70:380-91. doi: 10.5604/17322693.1200553. PMID: 27117114.
4. Al-Saidi, Salim; Rameshkumar, Koranappallil B; Hisham, Abdulkhader; Sivakumar, Nallusamy; Al-Kindy, Salma. Composition and antibacterial activity of the essential oils of four commercial grades of Omani luban, the oleo-gum resin of Boswellia sacra FLUECK. Chem Biodivers. 2012 Mar;9(3):615-24. doi: 10.1002/cbdv.201100189.
5. Vanaclocha Vanaclocha, Bernat y Cañigueral Folcará, Salvador (Editores). Monografía. Boswellia serrata. Fitoterapia.net [base de dades en línia]. Disponible a https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/boswelia.html
6. Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar KS, Lakshmi BS and Balakrishnan A. Pure compound from Boswellia serrata extract exhibits antiinflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF alpha, IL-1beta, NO and MAP kinases. Int. Immunopharmacol. (2007) 7: 473-482.
7. Mehrzadi, Saeed; Tavakolifar, Bahreh; Huseini, Hasan Fallah; Mosavat, Seyed Hamdollah; Heydari, Mojtaba. The Effects of Boswellia serrata Gum Resin on the Blood Glucose and Lipid Profile of Diabetic Patients: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. J Evid Based Integr Med. 2018 Jan-Dec;23:2515690X18772728. doi: 10.1177/2515690X18772728.
8. Shehata AM, Quintanilla-Fend L, Bettio S, Singh CB and Ammon HP. Prevention of multiple lowdose streptozotocin (MLD-STZ) diabetes in mice by an extract from gum resin of Boswellia serrata (BE). Phytomed. (2011) 18: 1037-1044.
9. Ammon, Hermann P. T. Boswellic extracts and 11-keto-ß-boswellic acids prevent type 1 and type 2 diabetes mellitus by suppressing the expression of proinflammatory cytokines. Phytomedicine. 2019 Oct;63:153002. doi: 10.1016/j.phymed.2019.153002
10. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol 4. Geneva: WHO, 2009. - World Health Organization (WHO) / Organización Mundial de la Salud - 09/07/2009
11. Yu, Ganpeng; Xiang, Wang; Zhang, T, Zeng L, Yang, Kailin; Li, Jun. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Complement Med Ther. 2020 Jul 17;20(1):225. doi: 10.1186/s12906-020-02985-6.
12. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. Phytomedicine. 2003 Jan;10(1):3-7. doi: 10.1078/094471103321648593
13. Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, Nagabhushanam K. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel Boswellia serrata extract in the management of osteoarthritis of the knee. Phytother Res. 2019 May;33(5):1457-1468. doi: 10.1002/ptr.6338
14. Catanzaro, Daniela; Rancan, Serena; Orso, Genny; Dall'Acqua, Stefano; Brun, Paola; Giron, Maria Cecilia; Carrara, Maria; Castagliuolo, Ignazio; Ragazzi, Eugenio; Caparrotta, Lauta; Montopoli, Monica. Boswellia serrata Preserves Intestinal Epithelial Barrier from Oxidative and Inflammatory Damage. PLoS One. 2015 May 8;10(5):e0125375. doi: 10.1371/journal.pone.0125375
15. Madisch A, Miehlke S, Eichele O, Mrwa J, Bethke B, Kuhlisch E, Bästlein E, Wilhelms G, Morgner A, Wigginghaus B, Stolte M. Boswellia serrata extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Int J Colorectal Dis. 2007 Dec;22(12):1445-51. doi: 10.1007/s00384-007-0364-1
16. Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, Vogelsang H, Repges R. Therapie des aktiven Morbus Crohn mit dem Boswellia-serrata-Extrakt H 15 [Therapy of active Crohn disease with Boswellia serrata extract H 15]. Z Gastroenterol. 2001 Jan;39(1):11-7. German. doi: 10.1055/s-2001-10708. PMID: 11215357.
17. Holtmeier W, Zeuzem S, Preiss J, Kruis W, Böhm S, Maaser C, et al., Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of Boswellia serrata in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. Inflamm Bowel Dis 2011; 17 (2): 573-82. doi: 10.1002/ibd.21345.
18. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción. 5ª ed. Barcelona: Elsevier, 2019. 830 páginas. ISBN: 978-84-9113-299-8.
19. Azadmehr, Abbas; Ziaee, Amir; Ghanei, Laleh,; Fallah Huseini, Hassan; Hajiaghaee, Reza; Tavakoli-Far, Bahareh; Kordafshari, Gholamreza. A Randomized Clinical Trial Study: Anti-Oxidant, Anti-hyperglycemic and Anti-Hyperlipidemic Effects of Olibanum Gum in Type 2 Diabetic Patients. Iran J Pharm Res. 2014 Summer;13(3):1003-9.

Incorporació de criteris mediambientals i de sostenibilitat en els procediments de compra de medicaments

Josep Maria Guiu Segura
Àrea de Farmàcia i del Medicament, Consorci de Salut i Social de Catalunya, Barcelona.

Virginia García López
Àrea de Farmàcia i del Medicament. Consorci de Salut i Social de Catalunya, Barcelona.

Itziar Aldalur Uranga
Àrea de Farmàcia i del Medicament, Consorci de Salut i Social de Catalunya, Barcelona.

Paula Hors Comadira
Servei Agregat de Contractacions Administratives, Consorci de Salut i Social de Catalunya, Barcelona.

Paraules clau:
Medi ambient
Sostenibilitat
Contractació pública
Compra de medicaments
Medicaments

L'emergència climàtica és també una emergència sanitària. El canvi climàtic representa una amenaça a la salut pública, amb conseqüències directes i immediates a la salut de la població. A més, la situació està empitjorant, amb onades de calor cada cop més intenses i perllongades[1]. Si no s'acceleren les mesures compromeses per a revertir aquesta tendència, incrementarà la intensitat de les onades de calor, les incidències meteorològiques com les tempestes i les inundacions, i augmentarà la propagació de malalties infeccioses fins ara delimitades a entorns climàtics més càlids[2].

El sector sanitari, que representa el 10% del producte interior brut mundial, és un dels sectors amb més importància per a la petjada climàtica. La sanitat contribueix a les emissions de carboni a través del consum d'energia, el transport i la fabricació i utilització de productes. Es valora que la petjada sobre el clima del sector sanitari correspon al 4,4% de les emissions mundials[3].

S'estima que en la petjada climàtica del sector de la salut, la cadena de subministrament aporta més del 70% de les emissions de gasos d'efecte d'hivernacle[4]. Entre aquestes, el 25% de les emissions dels hospitals està relacionat amb els medicaments[5]. A escala hospitalària, els dos grups de medicaments que suposen una proporció més important d'aquestes emissions, i en els quals actualment s'està centrant l'atenció, són els gasos anestèsics (2% de les emissions) i els inhaladors (3% de les emissions). L'altre 20% de les emissions restants es troba en la fabricació i el transport inherent a la cadena de subministrament[5].

Molts dels productes i materials que s'utilitzen en els hospitals i centres sanitaris, entre els quals es troben els medicaments, poden arribar a ser nocius per als pacients, els professionals i l'entorn. Alguns productes poden contenir o alliberar carcinògens, substàncies tòxiques que afectin la reproducció o d'altres productes perillosos. Els residus generats i les seves propietats potencialment tòxiques poden perjudicar la salut humana i la dels ecosistemes. En aquest sentit, els residus farmacèutics són d'especial atenció en el marc legislatiu (6). Per aquest motiu, els hospitals i altres institucions sanitàries tenen un paper important en exercir la promoció de la salut mitjançant la compra de productes i serveis que redueixin el seu impacte ambiental i sanitari en els pacients, el seu personal i la població.

L'Agenda 2030 i els Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS) de les Nacions Unides es proposen transformar el model de desenvolupament socioeconòmic sobre la base de quatre eixos motors: la transició ecològica i energètica, la transformació digital, la cohesió social i territorial i la igualtat de gènere. Aquest marc internacional proporciona un pla global de prosperitat per a les persones i el planeta (figura 1).

La contractació sostenible s'aborda

en l'objectiu 12 dels ODS, sobre el consum i producció responsables. El consum responsable minimitza l'ús de recursos naturals i la generació de materials tòxics, així com les emissions de residus i contaminants al llarg del cicle de vida del servei o producte. La contractació sostenible pot utilitzar la capacitat d'influència que té l'adquisició de productes i serveis per ajudar a complir l'Agenda 2030 per al desenvolupament sostenible. Alhora, segons els ODS de l'ONU , la contractació sostenible fa referència a un concepte ampli amb tres dimensions principals: mediambiental, econòmica i social.

La Comissió Europea va donar a conèixer el pla per reduir les emissions un 55% el 2030, com a primer pas per arribar a la neutralitat de carboni fixada per a 2050, que es coneix com a *European Green Deal*[7]. Aquestes propostes pretenen que tots els sectors de l'economia de la UE estiguin preparats per afrontar aquest repte i marquen el camí per aconseguir aquests objectius climàtics per a 2030 de forma justa, rendible i competitiva.

El potencial de la compra pública ecològica (*Green public procurement*) com a instrument per aplicar aquestes polítiques està cada cop més reconegut. A través del poder de la compra en l'elecció de productes i serveis, els organismes públics poden contribuir de forma important al consum i producció sostenible, especialment en sectors on el sistema públic té una important quota del mercat, com el transport públic, els serveis sanitaris o l'educació[8].

Respecte als criteris de *Green public procurement*, la Comissió Europea ha publicat diversos informes amb recomanacions per establir criteris comuns. En els criteris establerts distingeix entre criteris "bàsics" i "globals". Els criteris bàsics es consideren de fàcil aplicació i se centren en els aspectes fonamentals del comportament mediambiental dels Objectius de Desenvolupament Sostenible de l'Organització de les Nacions Unides. Els criteris "globals" tenen en compte aspectes o nivells superiors de comportament ambiental, i van més enllà dels criteris de sostenibilitat ambiental i d'innovació[8].

En aquest sentit, la Llei 9/2017, de Contractes del Sector Públic[9], amb la qual es van transposar les directives 2014/23/UE i 2014/24/UE, estableix en l'article 201 l'obligació que els adjudicataris dels contractes hagin de complir la legislació aplicable en matèria mediambiental, social i laboral. Alhora, en l'article 202, indica que és obligatori establir en el plec de clàusules administratives particulars almenys una de les condicions especials d'execució (consideracions econòmiques, relacionades amb la innovació, de tipus mediambiental o de tipus social). Tanmateix, les obligacions de compra ecològica actualment ja van més enllà, com es posa de manifest a l'article 31 de la Llei 7/2021, de canvi climàtic i transició energètica[10], on en l'article 31 s'indica que "*en toda contratación pública se incorporarán de manera transversal y preceptiva criterios medioambientales y de sostenibilidad energética cuando guarden relación con el objeto del contrato, que deberán ser objetivos, respetuosos con los principios informadores de la contratación pública y figurar, junto con la ponderación que se les atribuya, en el pliego correspondiente*".

Cal remarcar que la consideració de "la vinculació directa a l'objecte del contracte", implica que la vinculació s'ha d'establir amb la mateixa prestació contractual. Tal com s'indica en l'article 145.6 de la Llei de contractes del sector públic[9] i el Pla per a l'impuls de la contractació pública socialment responsable[11].

La compra sostenible es coneix també com a compra ecològicament

Figura 1

preferible (*environmentally preferable purchasing*, EPP, per les seves sigles en anglès), encara que inclou també aspectes socials i econòmics. A través de les pràctiques de compres sostenibles, les organitzacions no només satisfan les seves necessitats de béns i serveis, sinó que a més generen beneficis per a l'organització, la societat i l'economia, i minimitzen els danys a la salut i l'ambient. Una política de compra sostenible procura obtenir una bona relació qualitat-preu sobre la base d'una perspectiva de cicle de vida[12].

En la compra sostenible, a més de reduir el consum i maximitzar els sistemes de reutilització, les institucions adquireixen béns i serveis que integren factors ambientals (efectes positius sobre l'ambient i la salut), socials (treball just, drets humans, ocupació local) i econòmics (major vida útil, cost total de propietat, cost de disposició, qualitat, innovació). El procés examina de què estan fets els productes, d'on provenen, qui els va fabricar, qui es veu afectat per la seva producció, com es disposaran i també si és necessari fabricar o utilitzar un producte. També inclou activitats de gestió de la cadena de subministrament, gestió de materials, logística, gestió de compres i contractació estratègica[12].

En aquest sentit, la compra sostenible s'emmarca dins de l'estratègia de responsabilitat social corporativa de les institucions sanitàries on les polítiques de compra són una part essencial del pla d'acció, totes elles relacionades i amb un objectiu comú, conjuntament amb les estratègies d'economia circular, els objectius d'emissions carboni zero, l'impacte dels productes farmacèutics al medi ambient i les resistències antimicrobianes o la reducció de l'ús del plàstic.

LA INTEGRACIÓ DELS CRITERIS DE SOSTENIBILITAT EN LA COMPRA DE MEDICAMENTS

La definició dels criteris de sostenibilitat pot ajudar tant les organitzacions sanitàries com als proveïdors a utilitzar i complir aquests nous requisits, contribuint al desenvolupament sostenible de la societat i l'economia.

Tanmateix, l'eficàcia d'aquest instrument per a tenir un impacte rellevant queda condicionat a disposar d'un conjunt comú de criteris compartits per altres organitzacions sanitàries, el qual permet indicar als proveïdors que existeix un argument comercial per fabricar productes sostenibles que satisfacin la demanda del mercat.

Les certificacions de sostenibilitat o segells atorgats per entitats terceres de reconegut prestigi poden ser una estratègia àgil per introduir criteris de sostenibilitat en la contractació. Les etiquetes de tercers solen ser iniciatives voluntàries que demostren les qualitats mediambientals i l'esforç en l'estratègia de sostenibilitat dels proveïdors i fabricants. Alhora, malgrat que alguns dels proveïdors no les disposin, poden servir de model en la contractació de cara a la valoració del compliment o no d'aquests criteris. Encara que moltes se centren exclusivament en l'impacte mediambiental, estan incrementant aquelles relacionades amb els aspectes ètics i socials, com les condicions laborals dignes, la salut i la seguretat dels treballadors i la rendibilitat justa del treball al mercat[12].

A manera d'exemple, l'Organització internacional de normalització (*International Organization for Standardization*, *ISO*) classifica l'etiquetatge voluntari en tres tipus. Les ecoetiquetes ISO de tipus 1 són les més sòlides a efectes de contractació pública perquè tenen en compte tots els impactes ambientals adversos d'un producte al llarg del seu cicle de vida i es concedeixen únicament després d'un procés independent de verificació[13]. El tipus 2 corresponen a l'autodeclaració d'aspectes ambientals i el tipus 3 a la declaració d'aspectes ambientals únicament en aspectes concrets del cicle de vida dels productes.

Alhora, l'avaluació dels productes i serveis sostenibles disponibles al mercat i que compleixen la funció principal i els requisits tècnics és també una acció que han de dur a terme els compradors de productes sanitaris. Aquesta avaluació ha de tenir en compte les afirmacions enganyoses, com el "*Green washing*" o ecoblanqueig[14], o les substitucions de productes perjudicials.

INICIATIVES DE SOSTENIBILITAT A LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA

La indústria farmacèutica ha demostrat en els últims anys l'interès a incorporar iniciatives de sostenibilitat a la seva activitat, com l'economia circular, tot i les limitacions d'operar en un context industrial altament regulat. A causa del procés d'aprovació reguladora dels medicaments, de vegades resulta difícil innovar en els processos de fabricació o subministrament un cop obtinguda l'autorització de comercialització d'un medicament. L'objectiu de focalitzar-se cap a una economia circular promou una eficiència més gran dels recursos, la creació d'una economia més competitiva i la reducció d'agents contaminants, incloent-hi altres activitats relacionades com donar ús a materials secundaris en la fabricació[15].

L'economia circular ("circularitat") en el procés de fabricació de medicaments es basa en un model de negoci en què el fabricant pretén maximitzar la vida útil dels recursos a través de les cadenes de valor i reduir els residus innecessaris minimitzant els impactes ambientals[16]. En el cas dels medicaments, la fabricació d'ingredients i productes farmacèutics està estrictament regulada per garantir la seguretat i la qualitat als pacients mitjançant els principis i les directrius de les bones pràctiques de fabricació (*Good Manufacturing Practices, GMP*). Això s'aplica independentment d'on es fabriqui l'ingredient o el producte. Tot i això, la normativa mediambiental que regeix la fabricació de productes i API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) és, en general, regional, nacional o local. Com que

la indústria farmacèutica és global, això implica que la normativa mediambiental dels països de fabricació varia. Els requisits mediambientals poden incloure's en els productes farmacèutics adquirits com a política de compra, cosa que pot contribuir al desenvolupament de normes mediambientals harmonitzades en la fabricació de medicaments. Alhora, els codis de conducta per a proveïdors per part de la indústria farmacèutica, permeten incidir en la cadena de subministrament de fabricació respecte dels drets humans i la creació d'entorns de treball segurs i saludables, entre altres aspectes. *L'European Green Deal*[7] inclou elements dirigits directament a la indústria, amb elements i iniciatives que influiran o poden influir en els impactes ambientals al llarg de la cadena de valor farmacèutica, inclosos els impactes climàtics i les emissions dels APIs, així com l'aplicació de les millores identificades en aquesta cadena de valor, com l'adquisició.

La compra sostenible també permet reconèixer esforços de la indústria en aspectes com l'ecodisseny[17], on almenys un 30% dels envasos han implementat millores ambientals els últims anys i, per tant, cal promoure aquesta pràctica des del vessant de la compra.

ELS CRITERIS DE SOSTENIBILITAT EN LA COMPRA DE MEDICAMENTS I PRODUCTES FARMACÈUTICS

La compra sostenible o compra pública sostenible en el cas de les institucions públiques, s'ha d'alinear amb els objectius de responsabilitat sostenible de l'organització sanitària, així com amb les prioritats de compra segons les polítiques de finançament, selecció de medicaments i gestió de la guia farmacoterapèutica, l'estalvi de costos o la seguretat del pacient. El compromís dels proveïdors amb la política de sostenibilitat de la institució sanitària es pot aconseguir, entre altres iniciatives, a través del procés de compra. Aquest compromís comença amb la comunicació de l'estratègia de compra sostenible als proveïdors i convidant-los a treballar per assolir els propòsits de l'organització[12].

El valor i els beneficis de la sostenibilitat també poden ser abordats per una organització de compra conjunta (*Group Procurement Organization*, GPO), central de compres o central de contractació, les quals tenen un paper rellevant en la defensa de la compra sostenible, especialment en el fet d'aglutinar volum de compra i, per tant, tenen capacitat d'influir en els proveïdors i el mercat. La majoria d'organitzacions de compra en el sector sanitari tenen comitès que fan recomanacions i prenen decisions sobre la configuració dels contractes, en els quals participen les diferents entitats sanitàries. Les organitzacions de compra també poden desenvolupar el marc d'un programa de compra sostenible, identificant oportunitats de compra d'alt impacte, fent recomanacions sobre els criteris i donant suport a les decisions de compra als hospitals i centres sanitaris.

Per altra banda, les consultes preliminars de mercat[9] permeten obtenir informació per a poder definir les prescripcions tècniques de cara a una futura licitació. Aquestes permeten conèixer per a l'organisme contractant les diferents propostes de sostenibilitat dels potencials adjudicataris, alhora que és també possible l'assessorament d'experts en aquest àmbit.

Els criteris de sostenibilitat consisteixen en requisits formulats, juntament amb els motius i suggeriments sobre com verificar-los. Les clàusules ambientals poden ser incloses tant en l'objecte de contracte, com en la prescripció tècnica i condició d'execució, com a criteri de valoració o com a requisit de solvència tèc-

Taula 1: Visió general dels criteris de sostenibilitat dels medicaments publicats el 2019 per l'Agència Nacional de Contractació Pública de Suècia. (taula adaptada)

Criteris	Abast	Nivell	Objectiu
Informació sobre la ubicació de: - Formulació farmacèutica - Producció d'API per a medicaments	País o països de fabricació	Avançat	Augmentar la transparència i la traçabilitat per permetre la identificació i priorització dels riscos ambientals i socials, així com dels esforços de seguiment
Informació sobre la instal·lació de producció en què: - es realitza la formulació farmacèutica - es fabriquen els API per als medicaments	Nom i adreça de les instal·lacions de producció	Superior	
Informació mediambiental disponible per als medicaments	Productes coberts per les directrius de l'EMA	Bàsic	Informació mediambiental obtinguda i disponible públicament. La informació ha d'incloure com a mínim detalls sobre la persistència, la toxicitat de la bioacumulació i el risc mediambiental, compilats d'acord amb la darrera directriu de les agències reguladores com l'EMA o un altre model equivalent disponible públicament
Informació mediambiental disponible per als medicaments	Productes que no estan coberts per les directrius de l'EMA	Superior	
Procediments de gestió de riscos per a les emissions mediambientals dels API durant la fabricació de medicaments	Operacions pròpies i subcontractistes	Bàsic	S'han implantat procediments per identificar i gestionar els riscos relacionats amb les emissions d'API
Requisits dels convenis laborals	Operacions pròpies i subcontractistes	Bàsic	Gestió eficaç dels riscos relacionats amb els drets dels treballadors
Cadena de subministrament sostenibles	Operacions i cadena de subministrament	Avançat	Gestió de riscos en matèria de drets humans, drets laborals, protecció del medi ambient i lluita contra la corrupció

nica de l'empresa, depenent del tipus de contracte, els serveis que es presten i la maduresa del mercat. Les clàusules ambientals s'han d'adaptar a les condicions concretes de cada contracte o producte farmacèutic objecte de la compra, podent-se agrupar de la manera següent[18]:

- Consums, emissions i residus: Clàusules enfocades a la reducció de consums tan directes com els que s'originen en la fabricació dels béns o la prestació de serveis, així com l'impacte que puguin tenir els residus en el medi ambient.
- Productes i materials: Clàusules que fan referència als materials que componen un producte o al producte en si. S'orienten a la valoració positiva d'aquells productes sostenibles i ecològics.
- Economia circular: Clàusules orientades a afavorir cicles complets en la utilització dels productes, que garanteixen el reciclatge i el reaprofitament.

Els criteris de sostenibilitat es poden formular com a condicions contractuals especials o criteris d'adjudicació, i es poden definir en tres nivells (Taula 1)[19]:

a. El nivell bàsic cobreix els requisits bàsics centrats en la reducció de la major part de l'impacte ambiental/sostenibilitat que s'associa amb l'àrea específica del producte, que són més ambiciosos que la legislació aplicable.
b. El nivell avançat va més enllà dels requisits bàsics. Poden requerir més esforços de seguiment i verificació per als compradors.
c. El nivell superior representa les millors alternatives disponibles al mercat en termes d'aspectes mediambientals i de sostenibilitat. Poden requerir nivell de competència tècnica més especialitzada en el disseny del procés de compra, i majors esforços en el seguiment i verificació.

Tanmateix, els criteris de contractació són d'ús voluntari per a les entitats contractants. L'aplicació correspon a l'entitat contractant, que decideix quins criteris s'inclouen en les licitacions en funció de la informació disponible, els recursos, les ambicions i el compliment dels requisits de contractació pública, en el cas de les institucions públiques[9].

En qualsevol cas, l'Estratègia farmacèutica per Europa (*Pharmaceutical Strategy for Europe*) aprovada al novembre de 2020[20], i que pretén crear un marc regulador orientat al futur, engloba en un dels seus quatre pilars: Fomentar la competitivitat, la innovació i la sostenibilitat de la indústria farmacèutica de la UE i el desenvolupament de medicaments d'alta qualitat, segurs, eficaços i més ecològics.

La medicina actual implica la utilització de medicaments i productes farmacèutics com a base de l'arsenal terapèutic, però hi ha evidències suficients sobre la necessitat de reduir el risc dels medicaments en el medi ambient, així com l'impacte d'aquests en el canvi climàtic. Aquest repte implica a tots els agents implicats en el cicle de vida dels medicaments, des de les autoritats reguladores als professionals sanitaris i usuaris. En l'àmbit hospitalari, on hi ha un elevat ús d'aquests, la compra sostenible pot ser un dels elements impulsors per avançar en aquesta direcció. ■

Bibliografia

1. Agencia Estatal de Meteorología. Efectos del Cambio Climático en España. 2019. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: http://www.aemet.es/es/noticias/2019/03/Efectos_del_cambio_climatico_en_espanha
2. World Health Organization. Climate change and health [Internet]. Geneva, Switzerland; 2021. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health
3. Karliner J, Slotterback S, Boyd R, Ashby B, Steele K, Wang J. Health care's climate footprint: the health sector contribution and opportunities for action. European Journal of Public Health. 2020 Sep 1;30(Supplement_5).
4. Huella climática del sector salud - Informe | Salud sin Daño [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://saludsindanio.org/documentos/americalatina/huella-clim%C3%A1tica-del-sector-salud-reporte
5. Delivering a "Net Zero" National Health Service. London; 2020. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://www.england.nhs.uk/greenernhs/wp-content/uploads/sites/51/2020/10/delivering-a-net-zero-national-health-service.pdf
6. Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular. BOE-A-2022-5809
7. Delivering the European Green Deal [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal/delivering-european-green-deal_en#documents
8. COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL PARLAMENTO EUROPEO, AL CONSEJO, AL COMITÉ ECONÓMICO Y SOCIAL EUROPEO Y AL COMITÉ DE LAS REGIONES Contratación pública para un medio ambiente mejor /* COM(2008) 400 final */ [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52008DC0400
9. Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014. BOE-A-2017-12902
10. Ley 7/2021, de 20 de mayo, de cambio climático y transición energética. BOE-A-2021-8447
11. Orden PCI/566/2019, de 21 de mayo, por la que se publica el Acuerdo del Consejo de Ministros de 12 de abril de 2019, por el que se aprueba el Plan para el impulso de la contratación pública socialmente responsable en el marco de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre. BOE-A-2019-7831
12. Sustainable Procurement in Health Care Guide. 2020. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://greenhealthcarewaste.org/wp-content/uploads/2020/12/Sustainable-Procurement-in-Health-Care-Guide.pdf
13. ISO - ISO 14024:2018 - Environmental labels and declarations — Type I environmental labelling — Principles and procedures [Internet]. 2018. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://www.iso.org/standard/72458.html
14. Dahl R. Green washing: Do you know what you're buying? Environ Health Perspect [Internet]. 2010 Jun;118(6):A246-52.
15. European Federation of Pharmacetuical Industries and Associations. EFPIA White Paper on Circular Economy [Internet]. Brussels; 2020 . [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a:https://www.ellenmacarthurfoundation.org/circular-economy/concept
16. Guiu Segura JM, Bossacoma Busquets F, Aguilar Barcons I, Gilabert Perramon A. Including management criteria for hazardous drugs in the drug procurement process. Research in Social and Administrative Pharmacy. 2018 Aug;14(8):795-6.
17. El ecodiseño en los medicamentos se suma con fuerza al compromiso medioambiental de la industria farmacéutica. 2022. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/el-ecodiseno-en-los-medicamentos-se-suma-con-fuerza-al-compromiso-medioambiental-de-la-industria-farmaceutica/
18. Contractació pública socialment responsable [Internet]. Barcelona; 2018. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: www.consorci.org.
19. Pålsson AC, Bjerkesjö P, Perjo L. Reduce environmental impacts of pharmaceuticals along the value chain Needs, requirements and use of product-specific environmental information by different actors and for different applications. Stockholm, Sweden; 2020. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: www.ivl.se
20. A pharmaceutical strategy for Europe. [consultat el 20 de juny de 2022]. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_en

Una col·laboració de SCHF SOCIETAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Salvador Broquetas i Borràs
(OLESA DE MONTSERRAT, 1680 - CALDES DE MONTBUI, 1748)

EL PERSONATGE

Era fill de Josep Broquetas, pagès, i de Madrona Borràs. Vers l'any 1700, es va casar amb Esperança Arbós. El seu fill Francesc esdevingué apotecari i el seu fill Josep va ser metge. Els seus nets Salvador, farmacèutic, i Joan, prevere, van escriure l'any 1790, un *"Tratado de las aguas thermales de la villa de Caldas"* amb el títol alternatiu de *"Luz de la verdad, y extincion de preocupacions"*. Instal·lat a Caldes de Montbui a començaments del segle XVIII, Salvador Broquetas i Borràs fou un personatge important dins la societat calderina, ocupant el càrrec de regidor en diverses ocasions i, fins i tot, el d'alcalde els anys 1741 i 1747, amb actuacions importants com la regularització dels arrendaments que feia l'Ajuntament.

EL FARMACÈUTIC

Almenys des del 1706 fou apotecari de Caldes de Montbui. Durant més de quaranta anys exercí la farmàcia no sols en la seva botiga, sinó també com a subministrador de medicaments a l'Hospital de Pobres de Jesucrist, també conegut com a Hospital de Santa Susanna. S'ha de dir que al segle XVIII Caldes de Montbui era una vila pròspera i que l'any 1735 comptava amb tres apotecaris (els altres dos eren Joan Castellar i Jaume Miramanda), tres cirurgians (Domènec Palaudàries, Francesc Parés i Pere Roure) i dos metges (Josep Grau i Antoni Marcer).

LA INNOVACIÓ

L'any 1729, Salvador Broquetas va comprar l'Hostal d'en Vicenç per a edificar una casa de banys, la qual fou l'origen del cèlebre Balneari Broquetas, encara avui és un dels establiments termals més importants de Catalunya. Com a home de la Il·lustració, es va interessar per l'epigrafia llatina i per les ruïnes romanes, com a elements històrics. Tant és així que va col·locar diverses làpides dins del seu balneari, entre les quals destaca una làpida votiva dedicada a la deessa Minerva per Cornèlia Flora, en agraïment per la curació d'un familiar. També s'ha conservat al Balneari Broquetas un sudatori o bany de vapor que formava part del conjunt termal romà.

PER SABER-NE MÉS

Hernández, A. M. (2012). Sobre la fundació del Balneari Broquetas, de Caldes de Montbui. Quatrepins (33): 105-108.

A. M. Hernández Cardona. Acadèmic corresponent de la RAMC.

Jaume Ciurana i Galceran
(BARCELONA, 1935 – BARCELONA, 1986)

EL PERSONATGE

Fill del farmacèutic barceloní Jaume Ciurana Borjas i de mare falsetana, Enriqueta Galceran Mestre, casà amb Dolors Llevadot, també farmacèutica, amb la que va tenir dos fills, Blanca i Jaume. Personatge inquiet, interessat des de jove pels moviments associatius (moviment escolta, revista Cavall Fort, etc.) i polítics (membre fundador i directiu de Convergència Democràtica de Catalunya), sempre amb un marcat caire nacionalista. La seva empenta i capacitat de treball foren, a més, altres característiques de la seva personalitat. Malauradament, morí de forma prematura a l'edat de 50 anys, víctima d'una embòlia pulmonar.

EL FARMACÈUTIC

Cursà els estudis de Farmàcia a la Universitat de Barcelona (1952-1958) i, també, les assignatures del doctorat. Després, a la Universitat de Bordeus, es diplomà en enologia i també cursà estudis en dietètica i en tecnologia galènica. Aquestes especialitzacions marcaren sens dubte, el seu futur professional. Jaume Ciurana no va exercir la farmàcia comunitària ni tampoc en l'àmbit industrial, però els seus coneixements assolits sempre impregnaren la seva activitat professional.

LA INNOVACIÓ

Els coneixements en enologia, el conduïren a col·laborar amb importants empreses del sector (Masia Bach i Codorniu). De la mà del conseller Josep Roig, el 1979, passa a la política activa al Departament d'Agricultura, Ramaderia i Pesca, assolint el càrrec de primer director (81-84) de l'Institut Català de la Vinya i el Vi (INCAVI) i de les estacions enològiques de Vilafranca i de Reus.

Fou precisament en aquest àmbit on Jaume Ciurana va desenvolupar una destacada tasca amb la introducció de conceptes relacionats amb la millora de la qualitat dels productes agroalimentaris a Catalunya. Juntament amb

Jordi Peix, s'ocupà de la implementació de les primeres Denominacions d'Origen catalanes, en especial de vins i olis. En aquesta activitat va aplicar el seu caràcter innovador amb una gran visió de futur, destacant la importància d'actuar en totes les etapes del cicle productiu per tal d'obtenir productes de qualitat que es poguessin comercialitzar arreu. Una sentència seva il·lustra aquest esperit: *"És en els vins del Priorat on tenim a Catalunya el diamant en brut que degudament tallat, polit i cairejat pot donar-nos el brillant més esplendorós dins dels negres de cos, de casa nostra"*. En aquest sentit, fou un veritable visionari. Així mateix, va dur a terme una important tasca de divulgació i va contribuir de forma destacada en la formació del sector de la pagesia i en la millora d'instal·lacions de les cooperatives agràries. El seu temperament innovador també va manifestar-se en l'organització de diferents Mostres d'Olis arreu de Catalunya i de les Mostres de Vins i Caves de Catalunya, que tant d'èxit varen assolir i que encara tenen en l'actualitat.

Fou autor de dues importants obres de divulgació: *Els vins de Catalunya* (1979) i *Els olis de Catalunya i la seva cuina* (1981), i impulsà la creació d'uns estudis d'Enologia a la Universitat Rovira i Virgili i l'Escola Professional d'Enologia de Falset, que ara porta el seu nom. Així mateix, també publicà alguns llibres de caràcter polític (*Parlem de Catalunya* (1975-1985)).

J. Boatella Riera. Catedràtic jubilat de la Universitat de Barcelona

ÍNDEX D'AUTORS/ES 2022

Albanell, Marta	3; 11
Andalur, Itziar	3; 51
Alonso, M. José	1; 38 / 2; 61 / 3; 45
Alvarez, Montserrat	2; 41
Alves, Catarina I.	1; 44
Arbonés, Glòria	1; 27 / 2; 34
Baldellou, Marta	1; 36
Ballester, Mª Rosa	1; 3 / 2; 3 / 3; 3
Barrantes, Melisa	1; 4
Boatella, Josep	3; 56
Carrilero, Neus	2; 4
Cayuela, Maria Teresa	1; 44
Corominas, Hèctor	3; x
Delgado, Helena	1; 32
Fernández, Miren	1; 32
García, Patricia	2; 11
García, Virginia	3; 51
Garreta, Gemma	1; 8
González, Angelina	2; 4
Guiu, Josep Maria	3; 51
Hernández, Ángel Manuel	2; 66 / 3; 56
Hors, Paula	3; 51
Lana, Irene	2; 4
López, Joana	3; 11
Martínez, Cristina	3; 4
Masip, Montserrat	2; 53
Mateu, Lali	2; 48 / 3; 20
Meca, Núria	1; 8
Miana, María Teresa	3; 11
Nicolás, Jordi	1; 8
Pagès, Neus	2; 53
Paré, Anna	2; 34
Parrilla, Fernando	1; 12 / 2; 17 / 3; 26
Pes, Daniela	1; 27
Poch, Josep Anton	2; 66
Pociello, Neus	1; 44
Riera, Pau	2; 53
Rodríguez, Susana	1; 44
Roset, Assumpció	1; 27 / 2; 34
Rosselló, Isabel	3; 37
Sangrador, Cristina	1; 8
Sen, Elvira	1; 44
Senar, Montserrat	1; 44
Socias, Catalina	2; 53
Soriano, Bernat	1; 52
Suay, Ignacio	1; 52
Tejedor, Xavier	1; 23 / 2; 29 / 3; 15
Varón, Carlota	2; 11
Vidal, Silvia	3; 4

ÍNDEX DE MATÈRIES 2022

Abordatge de la dermatitis atòpica	2; 53
Alimentació i Nutrició	**1; 27-32/ 2; 34-41**
Anàlsisi Clíniques	**1; 23/ 2; 29 / 3; 15**
Àngel Sallent i Gotés	2; 66
Anorèxia nerviosa greu. Veure: Maneig nutricional	3; 11
Ansietat i Insomni.- Veure: Components actius	3; 37
Antibiòtics ß-lactàmics amb inhibidors de ß-lactamases emergents	1; 4
Anticoagulants orals.- Veure: Control analític	3; 15
Atenció farmacèutica en la insuficiència renal: el consell alimentari	2:34
Atenció farmacèutica i el consell alimentari a les persones grans. Les fruites i verdures	1; 27
Berberina.- Veure: Berberis	2; 61
Berberis (Berberis aristata) i berberina, potencials beneficis en salut cardiovascular	2; 61
Boswelia (Boswellia serrata Roxb. Ex Coleb.)	3; 45
Cannabidiol tòpic.- Veure: Interès dermatològic	2; 48
Carme Rosell i Valls	2; 66

Casos Clínics	**1; 8 / 2; 11 / 3; 11**
Centres penitenciaris de Catalunya.- Veure: Gestió de la pandèmia	1; 12
Components actius de la lavanda. Ús en l'ansietat i l'insomni	3; 37
Compra de medicaments.- Veure: Incorporació de criteris	3; 51
Conceptes bàsics.- Veure: Proves diagnóstiques	1; 23
Conducta alimentària.- Veure: Trastorns	2; 41
Consell alimentari.- Veure: Atenció farmacèutica	1; 27 / 2; 34
Control analític del pacient en tractament amb anticoagulants orals	3; 15
COVID-19.- Veure: Gestió de la pandèmia	1; 12
COVID-19.- Veure: Gestió de la sisena onada	2; 17
COVID-19.- Veure: Paper de la farmàcia comunitària	3; 26
Criteris medioambientals i de sostenibilitat.- Veure: Incorporació de criteris	3; 51
Cura de la pell.- Veure: Potencial	3; 20
Dèficit de ferro.- Veure: Influència del dèficit	2; 29
Dermatitis atòpica.- Veure: Abordatge	2; 53
Dermofarmàcia i Productes Sanitaris	**1; 36 / 2; 48 / 3; 20**
Desigualtats territorials, socioeconòmiques i de sexe.- Veure: Ús de fàrmacs	2; 4
Dones grans.- Veure: Violències masclistes	1; 44
Editorial	**1; 3 / 2; 3 / 3; 3**
Esclerosi múltiple.- Veure: Optimització del tractament	2; 11
Esportistes.- Veure: Pautes d'alimentació	1; 32
Eugenia Pereira Rodríguez	1; 52
Farmacèutics Innovadors	**1; 52 / 2; 66 / 3; 56**
Farmacoterapèutica	**1; 4/ 3; 4**
Farmassistència	**2; 4**
Fase aguda de la pandèmia de COVID-19.- Veure: Paper de farmàcia comunitària	3; 26
Fibril·lació auricular secundària a Ibrutinib: a propòsit d'un cas	1; 8
Fruites i verdures.- Veure: Atenció farmacèutica	1; 27
Gestió de la pandèmia de COVID-19 en els centres penitenciaris de Catalunya entre els dos estats d'alarma	1; 12
Gestió de la sisena onada de la pandèmia de COVID-19 a Catalunya	2; 17
Hemoglobina glicada.- Veure: Influència del dèficit	2; 29
Higiene íntima femenina	1; 36
Ibrutinib,. Veure: Fibrilació auricular secundària	1; 8
Incorporació de criteris medioambientals i de sostenibilitat en els procediments de compra de medicaments	3; 51
Influència del dèficit de ferro sobre la concentració d'hemoglobina glicada en pacients diabètics tipus II	2; 29
Inhibidors de Janus Kinasa.- Veure Malalties inflamatòries	3; 4

Insomni.- Veure: Components actius 3; 37
Insuficiència renal.- Veure: Atenció farmacèutica 2:34
Interès dermatològic del cannabidiol tòpic 2; 48
Interpretació.- Veure: Proves diagnóstiques 1; 23
Intervenció des de l'oficina de farmàcia.- Veure: Trastorns 2; 41
Jaume Ciurana i Galceran 3; 56
Josep Monné i Domenèch 1; 52
Lavanda.- Veure: Components actius 3; 37
Malalties cròniques autoinmunes.- Veure: Optimització del tractament 2; 11
Malalties inflamatòries immuno-modulades i els inhibidors de Janus Kinasa 3; 4
Maneig nutricional en anorèxia nerviosa greu: a propòsit d'un cas 3; 11
Oficina de farmàcia.- Veure: Trastorns 2; 41
Optimització del tractament d'un pacient amb dos malalties cròniques autoinmunes: esclerosi múltiple i psoriasi 2; 11
Pacients diabètics tipus II.- Veure: Influència del dèficit 2; 29
Pandèmia de COVID-19 a Catalunya.- Veure: Gestiona de la sisena onada 2; 17
Pandèmia de COVID-19.- Veure: Paper de la farmàcia comunitària 3; 26
Paper de la farmàcia comunitària durant la fase aguda de la pandèmia de COVID-19 3; 26
Pautes d'alimentació per a esportistes 1; 32
Persones grans.- Veure: Atenció farmacèutica 1; 27
Plantes Medicinals **1; 38 / 2; 61 / 3; 37**
Polimedicació.- Veure: Ús de fàrmacs 2; 4
Potencial dels probiòtics tòpics per a la cura de la pell 3; 20
Probiòtics tòpics.- Veure: Potencial 3; 20
Próstata.- Veure: Sabal 1; 38
Proves diagnòstiques: conceptes bàsics per a una adequada interpretació 1; 23
Psoriasi. Veure: Optimització del tractament 2; 11
Responsabilitat Social **1; 44/ 3; 51**
Sabal (Serenoa Repens (W.Bartram) Small), un suport per a la salut de la próstata 1; 38
Salut cardiovascular.- Veure: Berberis 2; 61
Salut Pública **1; 12 / 2; 17 / 3; 26**
Salvador Broquetas i Borràs 3; 56
ß-lactamases emergents.- Veure Antibiòtics 1; 4
ß-lactàmics amb inhibidor .- Veure Antibiòtics 1; 4
Trastorns de la conducta alimentària. Intervenció des de l'oficina de farmàcia 2:41
Ús de fàrmacs i polimedicació: desigualtats territorials, socioeconòmiques i de sexe 2; 4
Violències masclistes vers les dones grans: una aproximació feminista i interseccional 1; 44

cofb.org