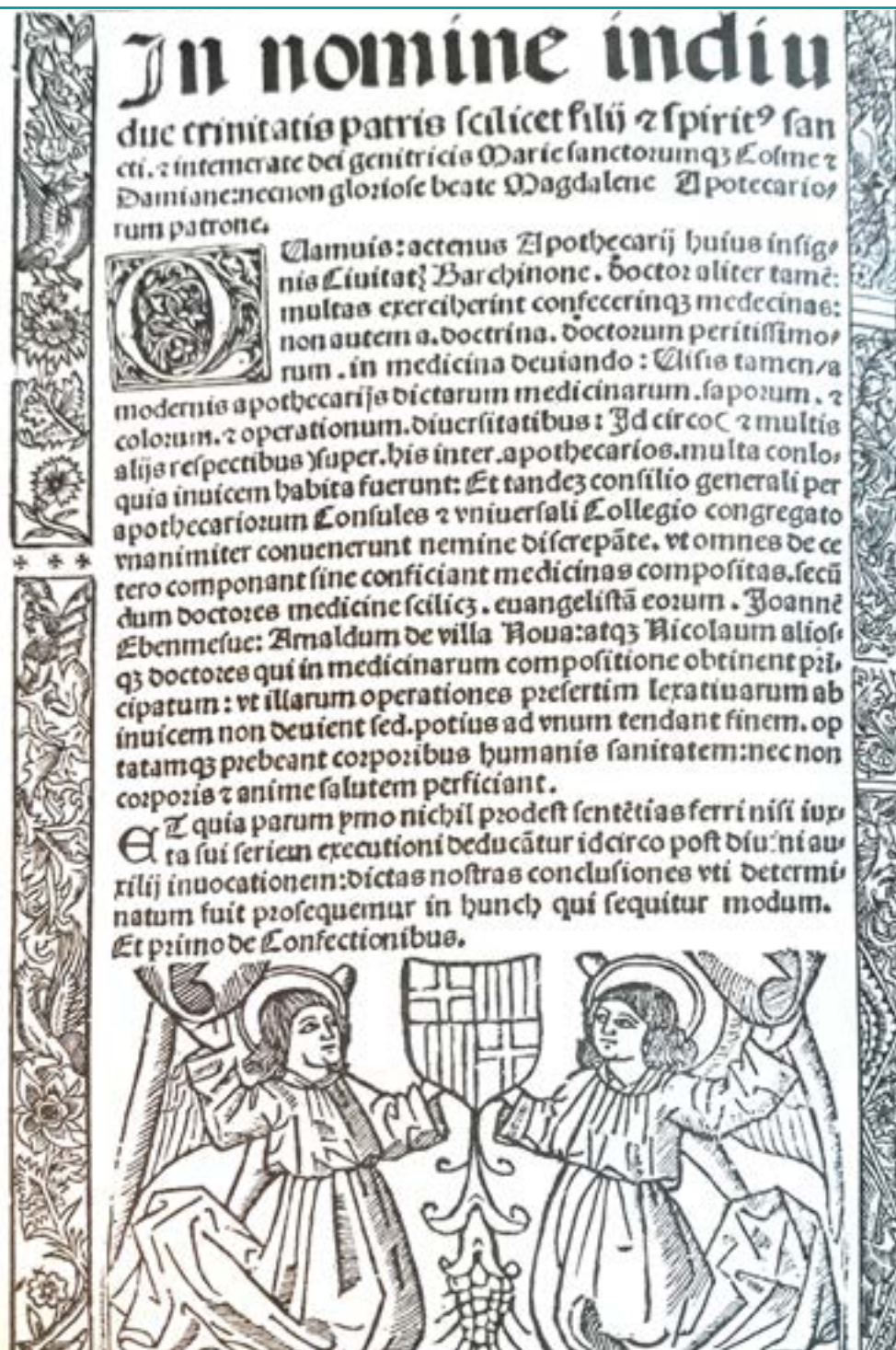




FARMASSISTÈNCIA

**Abordatge terapèutic
de la migranya:
tractaments
simptomàtics
i preventius**

Pàgina 6

ANÀLISIS CLÍNIQUES

**Celiaquia i al·lèrgies
alimentàries:
Fisiopatologia,
diagnòstic i
tractament actuals**

Pàgina 13

CASOS CLÍNIC

**Complicacions
de la infecció
per verola del
mico en pacient
amb VIH avançat**

Pàgina 25

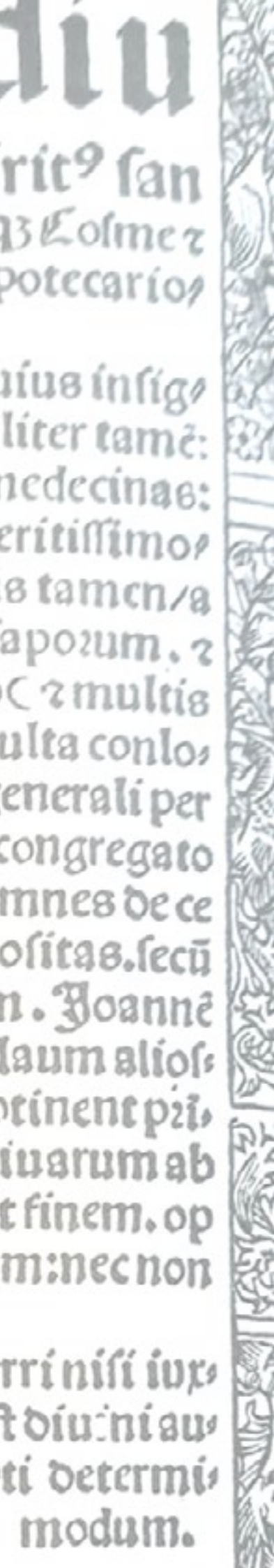
In nomine mo

due trinitatis patris scilicet filij ⁊ sp
cti. ⁊ intemerate dei genitricis Marie sanctorum
Damianec: necnon gloriose beate Magdalene ⁊
rum patrone.



Quamuis: actenus Apothecarij hu
nis Ciuitat? Barchinone. doctor a
multas exerciherint confecerinq3 n
non autem a. doctrina. doctorum p
rum. in medicina deuiando: Quid
modernis apothecarijs dictarum medicinarum. s
colorum. ⁊ operationum. diuersitatibus: Id circo
alijs respectibus super. his inter. apothecarios. m
quia inuicem habita fuerunt: Et tandem consilio g
apothecariorum Consules ⁊ vniuersali Collegio
vnanimiter conuenerunt nemine discrepante. vt o
tero componant sine conficiant medicinas comp
dum doctores medicine scilicet. euangelista eorum
Ebenmesue: Arnaldum de villa Houa: atq3 Rico
q3 doctores qui in medicinarum compositione ob
cipatum: vt illarum operationes presertim leuat
inuicem non deuiant sed. potius ad vnum tendan
tatamq3 prebeant corporibus humanis sanitate
corporis ⁊ anime salutem perficiant.

Et quia parum pmo nichil prodest sententias fe
ta sui seriem executioni deducatur idcirco pos
xiliij inuocationem: dictas nostras conclusiones v
natum fuit prosequemur in hunc qui sequitur



Imatge de portada.

En nom de la indivisa Trinitat, a saber, Pare, Fill i Esperit Sant, i de la puríssima Maria, Mare de Déu, i dels Sants Cosme i Damià, així com també de la gloriosa beata Magdalena, patrona dels Apotecaris.

Encara que fins el dia d'avui, els Apotecaris d'aquesta insigne Ciutat de Barcelona, mes- tra també en altres coses, preparaessin i confeccionessin els remeis sense desviar-se de la doctrina dels expertíssims doctors en medicina, tanmateix vist pels moderns apotecaris una diversitat de sabors, colors i també distintes maneres de realitzar els esmentats remeis, per això, i per moltes altres causes al respecte, degut a aquest estat de coses, foren tinguts nombrosos col·loquis entre els apotecaris. I, congregat un consell General pels cònsols dels Apotecaris, i reunit tot el Col·legi, convingueren per unanimitat, sense que ningú discrepés, que d'ara en endavant, es realitzessin o s'elaboressin les medicines compostes segons els doctors de la medicina: l'Evangalista dels Apotecaris: Joan Mesué, Arnau de Vilanova, Ni- colau i altres doctors que en la formulació de remeis obtingueren lloc preminent. Que les activitats d'ells, sobretot de laxants, no s'interfereixin mútuament, sinó que més aviat, tendei- xin al mateix fi, i donin la desitjada sanitat als cossos humans, i aconseguixin, no tan sols la salut del cos, sinó també la de l'ànima.

I com que de poc, o més aviat de res, serveix adduir opinions, si no es du a terme la seva deguda realització, per això, després de demanar l'auxili diví i un cop exposades les nostres conclusions, tal com fou establert, prosseguirem la tasca de la manera següent:

I en primer lloc, sobre les Confeccions

Tesi de la Sra. Maria Montserrat Duch

Editorial

M. Rosa Ballester Verna

Farmassistència

Abordatge terapèutic de la migranya: tractaments simptomàtics i preventius

Anna de Dios López i Neus Pagès Puigdemont

Anàlisis Clíniques

Celíaquia i al·lèrgies alimentàries: Fisiopatologia, diagnòstic i tractament actuals

Marc Bohigues Pons

Casos Clínics

Una picada inoportuna

Virginia Charques Trallero, Paula Castro Salinas, Alexandra Retamero Delgado

Maneig farmacològic i abordatge de les complicacions de la infecció per verola del mico en pacient amb VIH avançat

Alba Arderiu Forment i Agustí Abalat Torres

Actualització en el tractament de l'esclerosi múltiple

Clara García Castiñeira, Carla Codina Jiménez, Gloria Cardona Peitx, Clara Rodríguez González, Eva Terricabras Mas i Sandra García Xipell

Salut Pública

One Health i Salut Planetària: més enllà de la Salut Pública

Fernando Parrilla Valer

5

Alimentació

Intervencions dietètiques i d'estil de vida en l'abordatge de la simptomatologia vasomotora en la menopausa i postmenopausa des de l'oficina de farmàcia

Mireia Bosch Pujadas, Andreu Prados Bo, Montserrat Rabassa

6

Plantes Medicinals

Castany d'Índies (*Aesculus hippocastanum* L.), a la insuficiència venosa

Ma Jose Alonso Osorio

13

Farmacèutics Innovadors

Stanislas Limousin, Jacint Pifarré Subiranas

43

49

55

20

25

29

37



Vol. 82, núm. 2 Maig - Agost 2023

Directora i Directora Científica: M. Rosa Ballester Verna.

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: Beatriz Artalejo Ortega, Ana Morell Aloy, Carmen Lacasa Díaz, Mercè Barau Germes, Eulàlia Rabell Foz, Isabel Sanfeliu Sala, Melisa Barrantes González i Cristina Morales Navajas.

Correcció lingüística: Natàlia Reynoso Renzi.

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

Disseny i maquetació: El Metropost, S.L.

www.elmetropost.com.

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

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

Continuem aquest any de celebracions, els 125 anys de la creació del nostre Col·legi Oficial de Farmacèutics de la província de Barcelona (COFB), i els 80 anys de la publicació del primer número de la *Circular Farmacèutica*.

Continuant en la línia de la fotografia que va il·lustrar la portada del primer número de l'any, que va ser la portada de la **Concòrdia Farmacèutica** (*Concordie Apotecariorum Barchinone de 1511*), considerada la primera Farmacopea Espanyola i la segona d'Europa; per aquest segon número hem triat el pròleg íntegre de la mateixa *Concòrdia Farmacèutica*, amb la traducció que en va fer a la seva tesi doctoral¹ la Dra. Maria Montserrat Duch Torner, *in memoriam*.

Pel que fa al contingut d'aquest segon número us presentem un seguit d'articles que evidencien l'estudi de diferents aspectes relacionats amb la professió que incorporen els nostres col·legiats i col·legiades en el dia a dia de l'activitat professional, tal com veureu en el sumari d'aquesta edició.

Des del Comitè Editorial de la *Circular Farmacèutica*, tal com dèiem a l'editorial del número anterior, no ens aturem en la voluntat d'arribar a més lectors i lectores i de fer-ho seguint les directrius de l'accés obert per promoure la ciència oberta. Per això us volem anunciar que estem treballant per indexar la nostra revista al **repositori cooperatiu RACO** (Revistes Catalanes amb Accés Obert) des del qual es poden consultar, en accés obert, els articles a text complet de revistes científiques, culturals i erudites catalanes. Aquest repositori usa el **protocol d'interoperabilitat** de l'*Open Archives Initiative (OAI)*, que permet incrementar la visibilitat dels articles publicats. Així mateix, per tal d'augmentar la difusió dels articles, aquests estan també disponibles a través del Catàleg Col·lectiu de les Universitats de Catalunya (CCUC), i de bases de dades de recursos electrònics (com Ex-Libris i EBSCO). Un altre aspecte interessant d'aquest repositori és que l'eina d'exportació de dades automàtica que inclou, facilita la incorporació al Directory of Open Access Journals (DOAJ), que és la base de dades de publicacions que té l'objectiu d'incrementar la visibilitat i facilitar l'ús de revistes científiques i acadèmiques d'accés obert. Creiem que és un pas més per fer arribar a la societat els treballs i coneixements en els nombrosos àmbits de la farmàcia que els autors i autores difonen a través de la nostra revista. Els agraïm la seva confiança, així com la necessària col·laboració dels revisors i revisores, que contribueixen a la qualitat de la revista. Recordem que actualment la *Circular Farmacèutica* ja està indexada a Latindex i a *SCImago Journal & Country Rang (SJR)* una plataforma que proveeix indicadors de qualitat i impacte.

Per acabar, us avancem que clourem aquest any d'homenatges i celebracions, amb un tercer número que estarem molt feliços de poder-vos oferir perquè les seves autores són un motiu d'orgull per a la nostra professió.

Esperem que gaudiu de la lectura!

¹ DUCH I TORNER, Montserrat (2000) – *La Concòrdia dels Apotecaris de Barcelona de 1511. Estudi, transcripció i traducció*. Fundació Uriach 1838.

Abordatge terapèutic de la migranya: tractaments simptomàtics i preventius

Anna De Dios López

Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Neus Pagès Puigdemont

Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Paraules clau:

Migranya

CGRP

Erenumab

Galcanezumab

Fremanezumab.

RESUM

La migranya és un trastorn neurològic molt prevalent, ja que s'estima que afecta entre un 14-15% de la població. Té un gran impacte en la qualitat de vida i la discapacitat. Segons la freqüència d'aparició de les cefalees i/o crisis de migranya es pot diferenciar en migranya episòdica (ME) o migranya crònica (MC). Es recomana que el tractament simptomàtic de l'episodi de cefalea s'instauri precoçment i a la dosi adequada. Pel tractament agut s'usen analgèsics com el paracetamol, antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs) com l'ibuprofèn, naproxèn o dexketoprofèn; i/o els triptans.

Els pacients que presenten ME d'alta freqüència o MC poden requerir un tractament preventiu per disminuir la freqüència, la intensitat i la durada dels atacs de migranya. Tradicionalment, s'han usat fàrmacs poc específics, amb una eficàcia limitada i un perfil d'efectes adversos desfavorable com ara: anticonvulsius, antidepressius, beta-blocants, blocants de canals de calci, antihipertensius i onabotulinumtoxinA. No obstant això, en els últims anys s'han comercialitzat diversos anticossos monoclonals dirigits contra el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (CGRP), que han mostrat eficàcia i un bon perfil de seguretat per a la prevenció de la migranya. Entre els fàrmacs disponibles, hi ha erenumab, galcanezumab, fremanezumab i eptinezumab.

INTRODUCCIÓ

La migranya és un trastorn neurològic caracteritzat per episodis recurrents de cefalea, de 4 a 72 hores de durada. **Té una alta prevalença, ja que afecta un 14-15% de la població i produeix un gran impacte en la qualitat de vida i la discapacitat**, sent el segon trastorn neurològic més incapacitant segons la classificació de l'Organització Mundial de la Salut. És més freqüent en dones que en homes (en una proporció 2:1)^{1,2}.

La freqüència dels atacs és variable i, per això, en funció d'aquesta freqüència la migranya es pot classificar en episòdica (cefalea <15 dies al mes) o crònica (cefalea ≥15 al mes dels quals en ≥8 dies sigui de tipus migranyós, durant més de 3 mesos). A més, la migranya episòdica (ME) es pot diferenciar en ME d'alta freqüència (10-14 dies de cefalea al mes) o de baixa freqüència (<10 dies de cefalea al mes)³.

Aquests episodis de cefalea primària són d'intensitat moderada-severa, solen presentar-se de forma unilateral i tenen caràcter pulsatiu. Poden anar acompanyats d'altres símptomes com nàusees i vòmits i sensibilitat a la llum i/o soroll³. En un 30% dels pacients, la cefalea pot anar precedida de símptomes neurològics focals transitoris (normalment, visuals o sensorials) i que es denominen **aura**. El seu diagnòstic és clínic, és a dir, està basat en la identificació dels signes i símptomes del pacient, l'anamnesi i l'exploració física, no sent necessari en la majoria dels casos,

proves complementàries. Els criteris diagnòstics de la migranya es troben recollits a la Taula 1.

FISIOPATOLOGIA DE LA MIGRANYA

En el desenvolupament de la migranya hi intervenen tant el sistema nerviós perifèric (SNP) com el central (SNC). La fisiologia de cada fase de la migranya, inclosos els símptomes prodromics, l'aura, la cefalea i la fase postdromica, és complexa i comprèn múltiples vies d'activació. Encara no s'han elucidat completament els mecanismes pels quals es produeix la migranya, però la teoria actual més acceptada és que en un atac de migranya es produeix **depressió d'extensió cortical**. La depressió d'extensió cortical és una ona d'autopropagació de despolarització neuronal i glial que s'estén per l'escorça cerebral generant un procés inicial breu d'excitació seguit per una inhibició⁴. Es

proposa que la depressió d'extensió cortical és responsable dels símptomes de l'aura de la migranya⁵, d'activar el sistema trigeminovascular⁶ i d'alterar la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica⁷.

El sistema trigeminovascular té un paper important en els processos de dolor que impliquen migranya. La seva activació provoca canvis al calibre vascular i al flux sanguini i canvis en el metabolisme energètic que poden conduir a l'alliberament de neuropèptids com el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (CGRP), substància P, neuroquina A i polipèptid activador de l'adenilat-ciclasa pituitària (PACAP) al final del nervi trigemin a les meninges. CGRP i PACAP han demostrat estar presents en concentracions elevades en pacients amb migranya i, si s'administren en animals o humans sans, són capaços de generar un atac de migranya⁸⁻¹¹.

PAPER DEL PÈPTID RELACIONAT AMB EL GEN DE LA CALCITONINA (CGRP)

El CGRP és un neuropèptid present al SNC i SNP amb un paper destacat en la modulació del dolor i en l'activació del sistema trigeminovascular. Estudis en animals i en humans han mostrat que CGRP és alliberat durant les migranyes. Addicionalment, la seva administració de forma exògena causa símptomes de migranya en individus sans^{12,13}. El CGRP és el vasodilatador més potent del nostre organisme i actua com a facilitador de la nocicepció. A més a més, també participa en el fenomen de sensibilització central, fet que pot explicar l'alodinia (dolor en resposta a estímuls que normalment no són dolorosos) i la hiperalgèsia que experimenten alguns pacients durant un atac de migranya. També s'ha descrit la participació del CGRP en la hipersensibilitat a la llum, un dels símptomes més característics, junt amb el dolor, de l'atac de migranya¹⁰.

TRACTAMENT SIMPTOMÀTIC DE LA MIGRANYA

L'objectiu de tractament antimigranyós és millorar la clínica i la qualitat de vida. És important identificar els factors desencadenants¹³ (vegeu Taula 2) i instaurar un tractament simptomàtic adequat. Els **tractaments simptomàtics** solen ser més efectius si s'administren de forma precoç i a la dosi adequada (en general, funciona millor una dosi alta que l'ús de dosis reduïdes de forma repetitiva)¹⁴. Dins l'abordatge farmacològic dels atacs aguts hi ha l'ús d'analgèsics com el paracetamol, antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs) com l'ibuprofèn, naproxèn o dexketoprofèn o els triptans (vegeu Taula 3). Els derivats ergòtics, com l'ergotamina, estan actualment en desús i desaconsellats en les guies de pràctica clínica, a causa del seu perfil de seguretat desfavorable.

D'altra banda, a vegades pot ser necessari, l'ús de **coadjuvants** com

Taula 1. Criteris diagnòstics de la migranya (adaptada de III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas)³

Criteris diagnòstics de la migranya sense aura	
A	Com a mínim 5 crisis compleixen els criteris B-D
B	Episodis de cefalea d'entre 4 i 72 hores de durada (no tractats o tractats sense èxit)
C	La cefalea presenta com a mínim dues de les següents característiques: Localització unilateral Caràcter pulsatiu Dolor d'intensitat moderada o aguda Empitjora o condiciona l'abandonament de l'activitat física habitual (per exemple: caminar o pujar escales)
D	Com a mínim un dels següents està present durant la cefalea: Nàusees i/o vòmits Fotofòbia i fonofòbia
E	No s'explica millor per altres diagnòstics de la ICHD-III
Criteris diagnòstics de la migranya amb aura	
A	Com a mínim dos atacs han de complir els criteris B-D
B	L'aura consisteix en almenys un dels següents símptomes, sense que existeixi debilitat motora: Símptomes visuals completament reversibles i de caràcter positiu i/o negatiu Símptomes sensitius completament reversibles i de caràcter positiu i/o negatiu Disfàgia completament reversible
C	Com a mínim dues de les següents característiques: Símptomes visuals homònims i/o símptomes sensitius unilaterals Com a mínim un símptoma de l'aura es desenvolupa gradualment durant 5 min o més i/o diferents símptomes de l'aura es desenvolupen de forma successiva durant 5 minuts o més Cada símptoma dura entre 5 i 60 minuts
D	La cefalea compleix els criteris B-D de la migranya sense aura i s'inicia durant l'aura o abans de 60 min. de finalitzar aquesta
E	No es pot atribuir a una altra patologia

els fàrmacs antiemètics (en el cas que es produeixin nàusees i vòmits) o ansiolítics o neurolèptics, si hi ha un important component ansiós associat o el pacient es troba en estat migranyós. Com a fàrmacs antiemètics, es poden usar la metoclopramida (oral o intravenosa) o la domperidona. A més a més, si es produeixen nàusees i vòmits, pot ser necessària l'administració dels tractaments simptomàtics per altres vies

d'administració diferents de l'oral a causa d'una absorció reduïda per l'estasi gàstrica i els vòmits induïts per la migranya.

En el cas de **crisis de migranya d'intensitat lleu a moderada**, i sense nàusees i vòmits associats, l'ús de paracetamol o AINEs sol ser suficient. Si no hi ha resposta, es pot associar un triptan a un AINE. O en el cas que hi hagi nàusees i vòmits, pot ser útil l'ús

d'un antiemètic per via oral o rectal. En el cas de **crisis d'intensitat moderada a greu**, cal administrar en primera opció un triptan oral. Si no és possible la via oral, es pot optar per un antiemètic juntament amb un triptan administrat per via nasal o subcutània.

Un dels problemes dels pacients amb ME o MC és l'**abús de medicació** per tractar els atacs, ja que pot acabar ocasionant una cefalea secundària. El risc és més elevat en aquells pacients que utilitzen combinacions amb àcid acetilsalílic, paracetamol i cafeïna. Pel que fa als triptans, el risc és intermedi per alguns experts, i alt per d'altres. En canvi, el risc és més baix amb l'ús d'AINEs. De forma general, es recomana la utilització <15 dies al mes d'AINEs i <10 dies al mes de triptans.

En aquells casos, en què la crisi dura més de 72 hores, és a dir, que s'està produint un estat migranyós, és important assegurar una bona hidratació, reduir els estímuls tant visuals com sonors, usar antiemètics intravenosos (com la metoclopramida) i analgèsia parenteral (dexketoprofèn, diclofenac o acetilsalilat de lisina), sumatriptan subcutani i valorar la sedació amb diazepam 5-10 mg o neurolèptics parenterals (com la clorpromazina). Si, tot i les mesures anteriors, no hi ha resposta, en alguns casos es pot valorar la perfusió intravenosa de valproat sòdic o corticoteràpia (dexametasona o metilprednisolona) i/o realitzar un bloqueig anestèsic dels nervis occipitals. Les anteriors mesures s'han de realitzar en el medi hospitalari¹⁵⁻¹⁸.

TRACTAMENT PREVENTIU DE LA MIGRANYA

Paral·lelament, al tractament simptomàtic, els pacients amb ME d'alta freqüència i amb MC són candidats a rebre **tractament preventiu** basat en els dies mensuals de migranya o de cefalea (DMM o DMC, respectivament) i la intensitat del dolor. L'objectiu

Taula 2. Factors precipitants i exacerbants de la migranya¹³

Psicològics: estrès, període postestrès, ansietat, depressió
Hormonals: menstruació, ovulació
Hàbit tabaquic
Alimentaris: dejú, alcohol, xocolata, formatge, dejú, menjar ric en nitrats, glutamat monosòdic, aspartam, excés o dèficit de cafeïna
Ambientals: llums, olors, canvis atmosfèrics, calor, altitud elevada
Trastorns del son
Fàrmacs: nitroglicerina, estrògens
Altres: trauma cranial, exercici físic, cervicàlgia, manca d'exercici, activitat sexual

Taula 3. Tractament simptomàtic de les crisis de migranya en pacients adults

MEDICAMENT	VIA D'ADMINISTRACIÓ	DOSI HABITUAL DIÀRIA	DOSI MÀXIMA
Paracetamol	Oral	500-1000 mg/4-6h	3000 mg/dia
AINEs			
Àcid acetilsalílic	Oral	500-1000 mg/4-6h	4000 mg/dia
Dexketoprofèn	Oral	25-50 mg/8-12h	75 mg/dia
	Parenteral	50 mg/8-12h	150 mg/dia
Diclofenac	Oral	50-100 mg/8-12h	100 mg/dia
	Rectal	100 mg/dia	200 mg/dia
	Parenteral	75 mg/dia	150 mg/dia
Ibuprofèn	Oral	400-600/6-8h	2.400 mg/dia
Naproxèn	Oral	550 mg/8-12h	1.100 mg/dia
Triptans			
Almotriptan	Oral	12,5 mg/dia	25 mg/dia
Eletriptan	Oral	40 mg/dia	80 mg/dia
Frovatriptan	Oral	2,5 mg/dia	5 mg/dia
Naratriptan	Oral	2,5 mg/dia	5 mg/dia
Rizatriptan	Oral	10 mg/dia	20 mg/dia
Sumatriptan	Oral	50-100 mg/dia	300 mg/dia
	Intranasal	20 mg/dia	40 mg/dia
	Subcutània	6 mg/dia	12 mg/dia
Zolmitriptan	Oral	2,5-5 mg/dia	10 mg/dia
	Intranasal	5 mg/dia	10 mg/dia

Per ordre d'aparició: mg: mil·ligram; h: hora

del tractament preventiu és disminuir la freqüència, la intensitat i la durada dels atacs de migranya. També té com a objectiu reduir la necessitat o millorar la resposta dels tractaments simptomàtics usats durant la crisi. Amb els diferents fàrmacs preventius es recomana l'augment progressiu de la dosi fins a arribar a la programada, mantenir-los uns 6 mesos (mínim 3 mesos) i, posteriorment, als 9-12 mesos valorar-ne la retirada progressiva.

Els fàrmacs preventius inclouen diferents teràpies no específiques de la migranya, com ara anticonvulsius, antidepressius, beta-blocants, bloquejadors de canals de calci, antihipertensius i onabotulinumtoxinA. Aquests tractaments són poc efectius per prevenir la migranya i estan relacionats amb una àmplia varietat d'efectes secundaris. En conseqüència, l'adherència al tractament i la persistència són baixes. En el cas de la MC, els únics que tenen el màxim grau d'evidència són el topiramat i l'onabotulinumtoxinA. En el cas de la ME d'alta freqüència, els que tenen el màxim grau d'evidència són alguns beta-blocants (propranolol i metoprolol), antagonistes del calci (flunarizina), antidepressius (amitriptilina) i neuromoduladors (topiramat i valproat). La prescripció s'ha de realitzar basant-se en les preferències del pacient, contraindicacions (per exemple, l'ús de valproat no es recomana en pacients en edat fèrtil; els beta-bloquejants, en pacients amb antecedents d'asma; el topiramat, en cas d'antecedents de còlic nefrític, etc.). També s'han usat altres fàrmacs dels grups terapèutics anteriors, però que presenten un nivell d'evidència més baix. A la Taula 4, es mostren les dosis habituals dels fàrmacs preventius amb nivell d'evidència IA per la MC i/o ME¹⁸⁻²⁰.

ANTICOSSOS ANTI-CGRP

En els darrers anys s'han comercialitzat noves teràpies preventives que s'han centrat en el paper del CGRP en la fisiopatologia de la migranya. Des del 2019, s'han autoritzat quatre anti-

cossos monoclonals dirigits al CGRP lliure (fremanezumab, galcanezumab i eptinezumab) o bloquejant el seu receptor (erenumab) [anticossos monoclonals anti-CGRP] com a tractaments preventius de la MC o ME. Tots aquests fàrmacs han mostrat una eficàcia i un perfil de seguretat favorable en pacients amb migranya^{21,22}.

A causa del seu pes molecular, els anticossos anti-CGRP s'administren per via parenteral i no travessen la barrera hematoencefàlica. La seva naturalesa proteica implica una degradació a aminoàcids dins l'organisme, i per això no presenten interaccions farmacològiques hepàtiques. Les característiques específiques de cada un dels anticossos anti-CGRP es troben resumides a la Taula 5.

Eficàcia

Amb els quatre medicaments s'han realitzat assaigs clínics doble cec, controlats amb placebo. La variable principal avaluada ha estat el canvi respecte a la mesura basal dels dies de migranya, mesurat entre les setmanes¹²⁻²⁴.

Erenumab

En l'estudi de migranya crònica (Estudi 20120295²³: pivot, fase 2, 12 setmanes), erenumab 70 mg redueix 2,46 (IC95%: -3,52 a -1,39) els DMM i erenumab 140 mg, 2,45 (IC95%: -3,51 a -1,38) respecte a placebo. Tot i això, no s'evidencia efecte sobre la intensitat del dolor ni els símptomes acompanyants.

En l'estudi de migranya episòdica (Estudi STRIVE²⁴: estudi pivot, fase 3, 24 setmanes + 28 setmanes d'exten-

Taula 4. Fàrmacs preventius amb nivell d'evidència IA per a la migranya crònica i/o episòdica d'alta freqüència en pacients adults

MEDICAMENT	VIA D'ADMINISTRACIÓ	Dosi habitual	Dosi màxima en migranya	Comentaris
OnabotulinumtoxinA	Subcutània	155UI-195UI protocol PREEMPT (trimestral)	195 UI/trimestral	Només indicat en MC (IA)
Neuromoduladors				
Valproat sòdic	Oral	300-1000 mg cada 24h (presentació retard)	1500 mg/dia	Nivell IA en ME. Ús fora indicació
Topiramat	Oral	25-100 mg cada 24h	200 mg/dia	Nivell IA en MC i ME Contraïndicat en antecedents de còlic nefrític
Beta-blocants				
Propranolol	Oral	40-160 mg cada 12h	160 mg/12 h 240 mg/24h (alliberació sostinguda)	Nivell IA en ME
Metoprolol	Oral	50-100 mg cada 12h	100 mg/12h (alliberació immediata) 200 mg/24h (alliberació sostinguda)	Nivell IA en ME
Antagonistes del calci				
Flunarizina	Oral	2,5-10 mg cada 24h	10 mg/dia	Nivell IA en ME
Antidepressius				
Amitriptilina	Oral	10-75 mg cada 24h	75 mg/dia	Nivell IA en ME

UI: unitats internacionals; PREEMPT: Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy; MC: migranya crònica; ME: migranya episòdica; Dmàx: dosi màxima.

sió), erenumab 70 mg redueix 1,40 (IC 95%: -1,9, -0,9) els DMM; i erenumab 140 mg, 1,9 (IC95%: -2,3, -1,4) respecte a placebo.

El benefici mesurat com la reducció del $\geq 50\%$ dels DMM amb erenumab es produeix en un de cada 4-6 pacients en migranya episòdica; i en un de cada 6, en migranya crònica, si es compara amb placebo.

Galcanezumab

En l'estudi de migranya crònica (Estudi REGAIN²⁵: pivot, fase 4, 12 setmanes + 9 mesos extensió oberta), galcanezumab 120 mg redueix 2,09 (IC95%: -2,92, -1,26) els DMM respecte de placebo, i galcanezumab 240 mg, 1,88 (IC95%: -2,71, -1,05)²⁵.

En l'estudi de migranya episòdica (estudi EVOLVE-1²⁶ i EVOLVE-2²⁷: pivots, fase 3, 12 setmanes), galcanezumab 120 mg redueix 1,92 (IC95%: -2,48, -1,37) i 2,02 (IC95%: -2,55, -1,48) els DMM, respectivament i, galcanezumab 240 mg 1,76 (IC95%: -2,31, -1,20) i 1,90 (IC95%: -2,44, -1,36) DMM, respectivament, enfront de placebo.

En aquest cas, la reducció del $\geq 50\%$ dels DMM amb galcanezumab es produeix en un de cada 4-5 pacients amb migranya episòdica i en un de cada 8, amb migranya crònica, si es compara amb placebo.

Fremanezumab

En l'estudi de migranya crònica (Estudi HALO CM²⁸: pivot, fase 3, 12 setmanes), la pauta trimestral (675 mg/3 mesos) redueix 1,7 (IC95%: -2,44, -0,92) els DMM i la pauta mensual redueix 1,9 (IC95%: -2,61, -1,09) els DMM respecte a placebo.

En l'estudi de migranya episòdica (Estudi HALO EM²⁹: pivot, fase 3, 12 setmanes), la pauta trimestral redueix 1,2 (IC95%: -1,74, -0,69) els DMM i la pauta mensual redueix 1,4 (IC 95%: -1,96, -0,90) els DMM respecte a placebo.

El benefici en termes de resposta (reducció del 50% almenys dels dies de migranya mensuals) amb fremane-

zumab es produeix en un de cada 4-6 pacients en migranya episòdica i un de cada 6 en migranya crònica, si es compara amb placebo.

Eptinezumab

En l'estudi de migranya crònica (Estudi PROMISE 2³⁰: pivot, fase 3, 24 setmanes): la pauta de 100 mg trimestral redueix 2 (IC 95%: -2,9, -1,2) DMM i la pauta de 300 mg trimestrals redueix 2,6 (IC 95%: -3,5, -1,7) DMM enfront de placebo.

En l'estudi de migranya episòdica (Estudi PROMISE 1³¹: pivot, fase 3, 48 setmanes), la pauta de 100 mg trimestral redueix 0,7 (IC 95%: -1,3, -0,1) DMM, mentre que la pauta trimestral de 300 mg redueix 1,1 (IC 95%: -1,7, -0,5) DMM enfront de placebo.

Seguretat

Les reaccions adverses més freqüents descrites als assajos clínics d'aquests medicaments són reaccions al lloc d'injecció: en el cas d'erenumab amb una freqüència d'entre un 4,5-5,6%; galcanezumab, 10,1-11,6%; i fremanezumab, $>10\%$. En el cas d'erenumab també és més freqüent l'aparició de restrenyiment (1,3-3,2%) respecte a galcanezumab (la freqüència és menor, d'un 1,0-1,5%) i a fremanezumab o eptinezumab (en aquests dos últims casos no està descrit)²³⁻³⁵.

En general, són fàrmacs ben tolerats, encara que les dades dels estudis pivot no són a llarg termini. No obstant això, en les diverses cohorts publicades en vida real, s'està observant que les dades són similars a les dels assajos clínics.

Per altra banda, existeix un risc potencial derivat del bloqueig de l'acció vasodilatadora en inhibir l'acció del CGRP al sistema cardiovascular, ja que podria empitjorar una malaltia isquèmica present o desencadenar-ne una de latent. A més a més, en l'embaràs es desconeix si els anticossos anti-CGRP podrien afavorir el desenvolupament d'eclàmpsia. Per aquest motiu, no es recomana l'ús d'aquests fàrmacs durant la gestació.

Els principals efectes adversos de cada fàrmac i el seu percentatge d'aparició es troben desglossats a la Taula 5.

PAPER DEL FARMACÈUTIC EN EL SEGUIMENT DELS PACIENTS AMB MIGRANYA

Els farmacèutics, tant comunitaris com hospitalaris i d'atenció primària, tenen un paper molt important en el seguiment farmacoterapèutic dels pacients amb migranya. Per aquest motiu, cal conèixer la fisiopatologia de la migranya i l'abordatge terapèutic que es realitza. En moltes ocasions, el primer centre sanitari on acudeix un pacient amb cefalea és l'oficina de farmàcia. És important detectar i conèixer aquells episodis de cefalea suggestius de ser una migranya o un altre tipus de cefalea, per recomanar la derivació al metge i que en faci un diagnòstic correcte.

Cal donar a conèixer als pacients les mesures preventives o factors que poden ocasionar un episodi de migranya i proporcionar una educació sanitària dels diferents fàrmacs tant simptomàtics com preventius (la posologia, forma d'administració, possibles efectes adversos i el seu maneig i interaccions farmacològiques, entre d'altres).

En els pacients que reben un tractament tant simptomàtic com preventiu és important fer-ne un seguiment farmacoterapèutic per assegurar que no es produeixen errors de medicació secundaris a un desconeixement de la pauta posològica, evitar l'abús de medicació, manejar o prevenir els efectes adversos i assegurar una adherència terapèutica adequada. Cal ressaltar que és decisiu animar als pacients amb ME d'alta freqüència o MC a que completin un diari personal amb els dies que presenten cefalea i/o migranya, registrin la medicació aguda que han requerit o els efectes adversos que han presentat per poder valorar-ne l'efectivitat i seguretat. ■

Taula 5. Comparativa entre els diferents anticossos monoclonals contra el CGRP comercialitzats²³⁻³⁶

	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab	Eptinezumab
Diana	Receptor CGRP	CGRP	CGRP	CGRP
Tipus de molècula	Anticòs humà IgG2	Anticòshumanitzat IgG4	Anticòs humanitzat IgG2	Anticòs humanitzat IgG1
Vida mitjana	28 dies	27 dies	30 dies	27 dies
Presentacions disponibles	Aimovig® 70 mg solució injectable en ploma precarregada Aimovig® 140 mg solució injectable en ploma precarregada	Emgality® 120 mg solució injectable en ploma precarregada	Ajovy® 225 MG solució injectable en xeringa precarregada Ajovy® 225 MG solució injectable en ploma precarregada	Vyepti® 100 mg concentrat per a solució per a perfusió
Dosi de càrrega	No	Si, 240 mg (2 administracions de 120 mg al mateix moment)	No	No
Posologia habitual	70 mg cada 4 setmanes. Alguns pacients es poden beneficiar de 140 mg cada 4 setmanes	Pauta de manteniment: 120 mg mensuals	225 mg mensuals o 675 mg trimestrals (3 administracions de 225 mg al mateix moment)	100 mg cada 12 setmanes. Alguns pacients es poden beneficiar de 300 mg cada 12 setmanes.
Via administració	Subcutània	Subcutània	Subcutània	Intravenosa en perfusió
Indicació aprovada	Profilaxi migranya en pacients amb ≥ 4 dies de migranya al mes			
Condicions de dispensació	Dispensació hospitalària sense cupó precinte			
Condicions de finançament en l'àmbit del Sistema Nacional de Salut	Pacients amb ≥ 8 dies de migranya/mes (migranya episòdica d'alta freqüència i migranya crònica) que han fracassat a ≥ 3 tractaments previs utilitzats a dosis suficients durant almenys 3 mesos, inclosa la toxina botulínica en cas de migranya crònica			
Precaucions	Malalties cardiovasculars greus Reaccions hipersensibilitat Estrenyiment Conté làtex	Malalties cardiovasculars greus Reaccions hipersensibilitat	Malalties cardiovasculars greus Reaccions hipersensibilitat	Malalties cardiovasculars, neurològiques o psiquiàtriques Reaccions hipersensibilitat Conté sorbitol (evitar en pacients amb intolerància hereditària a la fructosa).
Efectes adversos més freqüents	Restrenyiment (1-10%) Reaccions al lloc d'injecció (5-6%) Desenvolupament d'anticossos (3-6%) Rampes musculars (≤2%)	Reaccions al lloc d'injecció (18%) Desenvolupament d'anticossos (5-13%)	Reaccions al lloc d'injecció (43-45%) Desenvolupament d'anticossos (≤2%)	Desenvolupament d'anticossos (18-21%) Nasofaringitis (8%) Reaccions d'hipersensibilitat (1-2%)
Precaucions en poblacions especials	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal, hepàtica o d'edat avançada. No es disposa de dades en població pediàtrica. Estudis en animals no van mostrar toxicitat reproductiva, però com a precaució es recomana evitar l'ús durant l'embaràs. Durant els primers dies després del part es poden transferir anticossos als nadons a través de la llet. Després, l'ús podria ser considerat durant la lactància només si és clínicament necessari.			
Excipients de declaració obligatòria	Sacarosa Hidròxid de sodi	Clorur de sodi	Sacarosa Edetatdisòdicdihidratat	Sorbitol
Interaccions farmacològiques	No descrites	No descrites	No descrites	No descrites
Penetració barrera hematoen-cefàlica	No	No	No	No

CGRP: Pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina [calcitonin gene-related peptide]; IgG: immunoglobulina G

1. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023 Feb;19(2):109-117. doi: 10.1038/s41582-022-00763-1. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36693999.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0. PMID: 33267788; PMCID: PMC7708887.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211
4. Cutrer F. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. UpToDate. Actualitzat febrer de 2023.
5. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Apr 10;98(8):4687-92. doi: 10.1073/pnas.071582498. Epub 2001 Apr 3. PMID: 11287655; PMCID: PMC31895.
6. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity with in trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993 Mar;13(3):1167-77. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0113-03.01167.1993. PMID: 8382735; PMCID: PMC2737353.
7. Gursay-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuo N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May;113(10):1447-55. doi: 10.1172/JCI21227. PMID: 15146242; PMCID: PMC406541.
8. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183-7.
9. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553-622.
10. Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Diaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, Huerta M, Irimia P, Láinez JM, Latorre G, Leira R, Pascual J, Porta-Etessam J, Sánchez Del Rio M, Viguera J, Pozo-Rosich P. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019 Jul 17;S0213-4853(19)30075-1. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.013. Epub ahead of print. PMID: 31326215.
11. Deen M, Correnti E, Kamm K et al. Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain*. 2017;18(1):96.
12. Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *J Oral Facial Pain-Headache*. 2017;57(1):47-55.
13. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May;27(5):394-402. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17403039.
14. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021 Aug;17(8):501-514. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34145431; PMCID: PMC8321897.
15. Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. Pharmaceuticals (Basel). 2010 Jun 17;3(6):1966-1987. doi: 10.3390/ph3061966. PMID: 27713337; PMCID: PMC4033962.
16. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. Headache. 2015 Jun;55(6):778-93. doi: 10.1111/head.12550. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25877672.
17. Osakidetza. Tratamiento de la migraña. INFAC. 2018. Volumen 26 (núm. 9)
18. Cuadrado E, Garrido G, Marrero P. Tractament de la migraña en adults: de la crisi a la profilaxi. Butlletí d'informació terapèutica. 2019. Vol. 30, núm. 5.
19. Pozo P, Santos-Lasaosa S. Manual de práctica clínica de cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán; 2020.
20. Morollón Sánchez-Mateos N. Tratamiento de la migraña (I): manejo sintomático y prevención clásica. *Kranion*. 2021;16(Supl.1):3-8
21. Soni P, Chawla E. Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Oct;209:106893. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106893. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34464833.
22. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022 Jun 4; 27(1):86. doi: 10.1186/s40001-022-00716-w. PMID: 35659086; PMCID: PMC9167529.
23. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34.
24. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32.
25. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzer KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: Therandomized, double-blind, placebo-controlled, REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-21.
26. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080.
27. Skjarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-54.
28. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.
29. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. *JAMA*. 2018;319(19):1999.
30. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Cady R. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377. doi: 10.1212/WNL.0000000000009169. Epub 2020 Mar 24. Erratum in: *Neurology*. 2023 Apr 4; PMID: 32209650; PMCID: PMC7274916.
31. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Smith J. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020 Mar;40(3):241-254. doi: 10.1177/0333102420905132. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32075406; PMCID: PMC7066477.
32. Fitxa tècnica d'Aimovig® (erenumab). Novartis Pharmaceuticals Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 22 maig 2023]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181293001/FT_1181293001.pdf
33. Fitxa tècnica d'Ajovy® (fremanezumab). Teva GmbH. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [citat 22 maig 2023]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_es.pdf
34. Fitxa tècnica d'Emgality® (galcanezumab). Eli Lilly Nederland B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 22 maig 2023]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_es.pdf
35. Fitxa tècnica de Vyepti® (eptinezumab). H. Lundbeck A/S. Valby (Dinamarca). European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [citat 22 maig 2023]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_es.pdf
36. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'erenumab, fremanezumab i galcanezumab pel tractament profilàctic de la migraña. [Internet] Octubre 2020. [citat 22 de maig 2023] Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/migraña/acord-CFT-SISCAT-Fbiologics-migraña.pdf

Celiaquia i al·lèrgies alimentàries: Fisiopatologia, diagnòstic i tractament actuals

RESUM

La prevalença de la celiàquia i de les al·lèrgies alimentàries ha augmentat en els darrers anys. La preocupació per l'increment d'aquestes intoleràncies alimentàries en la població general ha anat lligada a l'aparició de corrents dietètics, conceptes alimentaris i fins i tot estratègies diagnòstiques de dubtosa base científica. En aquest article es pretén donar una pinzellada sobre les bases genètiques i immunològiques d'aquestes condicions, així com de les estratègies diagnòstiques i terapèutiques que disposem avui dia. També s'aborda la diferència entre la celiàquia i les al·lèrgies alimentàries. Entendre en profunditat la fisiopatologia permet realitzar un correcte diagnòstic i decidir les estratègies dietètiques òptimes per al tractament de cada pacient.

INTRODUCCIÓ

En els darrers anys, s'ha observat un increment significatiu en la prevalença de les patologies alimentàries immunomediades com les al·lèrgies alimentàries i la celiàquia^{1,2}. Aquest fet ha incrementat la preocupació sobre els efectes negatius de certs aliments en la salut, en especial del gluten³. El desconeixement per part de la societat de la fisiopatologia d'aquests trastorns juntament amb l'aparició de corrents dietètics que afirmen que la retirada del gluten pot ser beneficiós

per la salut, ha portat a un augment en la demanda de productes "*gluten free*" o lliures de gluten, tant als supermercats com als restaurants i establiments de menjar⁴.

El gluten, una proteïna present al blat, l'ordi i el sègol, ha estat objecte de nombrosos debats en relació amb el seu impacte en la salut. Tot i que la malaltia celíaca, una afectació autoimmunitària desencadenada per la ingesta de gluten, ha estat reconeguda des de fa temps, la idea que el gluten pot ser perjudicial per a la salut en general ha guanyat terreny en els últims anys. Aquesta percepció ha portat moltes persones a evitar el gluten completament, fins i tot en absència d'una malaltia diagnosticada⁵.

L'augment en la disponibilitat de productes sense gluten ha ofert una alternativa per a aquells pacients amb malaltia celíaca, però la tendència a evitar-lo indiscriminadament sense un diagnòstic sòlid pot conduir a una dieta desequilibrada i l'exclusió innecessària de nutrients essencials⁶.

Aquest article pretén aclarir alguns conceptes bàsics relacionats amb la celiàquia i les al·lèrgies alimentàries, com els mecanismes implicats en la seva fisiopatologia i les eines que hi ha disponibles per al seu correcte diagnòstic.

Cal especificar que, tot i que de forma genèrica i poc precisa es pot considerar intolerància alimentària a qualsevol reacció adversa a un aliment, el més indicat és reservar el

Marc Boigues Pons

Farmacèutic. Facultatiu
Especialista en Immunologia Clínica.

Paraules clau:

Celiàquia

Gluten

Al·lèrgia

Intolerància alimentària

terme intolerància a les reaccions adverses a aliments de causa no immunològica, com les intoleràncies per déficits enzimàtics, els quals no són objecte d'aquest article.

MATERIAL I MÈTODES

Per a la redacció d'aquest article s'ha realitzat una recerca bibliogràfica sobre les bases immunològiques cel·lulars i moleculars, l'epidemiologia, el diagnòstic i el tractament de la celiàquia i l'al·lèrgia alimentària a les revistes indexades i recollides a la base de dades PubMed. També s'han utilitzat les principals i més recents guies clíniques relacionades amb aquestes patologies.

En tot moment s'han fet servir els recursos més actualitzats provinents d'organismes de referència en els camps de la celiàquia i l'al·lèrgia alimentària, així com d'investigacions publicades en revistes d'elevat impacte en aquestes àrees de coneixement.

CELIAQUIA

La celiàquia és una enteropatia autoimmunitària crònica precipitada per l'exposició al gluten de la dieta que condueix a la infiltració limfocitària de la mucosa intestinal i la destrucció de l'arquitectura vellositària normal⁷.

És una malaltia caracteritzada per la presència de símptomes com dispèpsia, distensió abdominal, dolor abdominal, estrenyiment, diarrea, astènia, nàusees i vòmits. A més, l'al·teració de la funció vellositària causada per aquesta patologia pot conduir a una situació de malnutrició i malabsorció de nutrients, amb conseqüències com l'anèmia ferropènica, l'osteopènia, la hipofosfatèmia i el déficit de vitamina B12, entre altres⁸.

Actualment, presenta una prevalença d'aproximadament un 0.7% de la població mundial tot i que pot variar entre regions, essent d'un 1% en els

països occidentals. Existeix una major afectació de dones que d'homes amb un ràtio 2:1, un fet comú a la majoria de les malalties de base autoimmunitària, i una major prevalença en nens que en adults. En els darrers anys s'ha observat un increment de la prevalença de la celiàquia en diferents països arreu del món, la qual cosa pot estar relacionada amb una millora de les eines de diagnòstic de la malaltia, però també a factors ambientals que actualment es desconeixen^{1,9,10}.

FISIOPATOLOGIA

La celiàquia és una malaltia associada a la presència de les proteïnes heteromèriques HLA-DQ*2 i/o HLA-DQ*8, les quals són variants al·lèliques del complex major d'histocompatibilitat o antigen leucocitari humà (*Human Leukocyte Antigen*). Del total de població amb celiàquia, el 90% presenta la proteïna HLA-DQ2 i gran part de la població restant presenta l'HLA-DQ8¹¹.

Les molècules d'HLA són essencials en la generació de la resposta immunitària adaptativa antigen-específica, ja que intervenen en la presentació dels pèptids antigènics per part de les APC (en anglès, *antigen presenting cells* o cèl·lules presentadores d'antigen) per a l'activació dels limfòcits T específics. Els gens que codifiquen per a les proteïnes HLA són altament polimòrfics, i cada individu en presenta un repertori divers. En aquest cas, els gens dels HLA relacionats amb celiàquia són el DQA1*0501 i DQB1*0201 (per a la cadena alfa i beta respectivament) de l'HLA-DQ2.5, el DQA1*0201 i DQB1*0202 de l'HLA-DQ2.2 i el DQA1*0301 i DQB1*0302 de l'HLA-DQ8. El percentatge de població que presenta els gens que codifiquen per l'HLA-DQ2 i/o l'HLA-DQ8 és del 30-40%, tot i que sols un 3% d'aquesta població acaba desenvolupant la malaltia celíaca^{11,12}.

La celiàquia és una enteropatia autoimmunitària crònica precipitada per l'exposició al gluten de la dieta que condueix a la infiltració limfocitària de la mucosa intestinal i la destrucció de l'arquitectura vellositària normal

El procés mitjançant el qual es genera la resposta autoimmunitària comença amb la ingestió i digestió del gluten. El gluten és un conjunt de proteïnes present al blat i altres cereals com l'ordi, el sègol i la civada¹³. Es troba format per les glutenines, proteïnes polimèriques que aporten elasticitat i consistència a la pasta, i les gliadines, glucoproteïnes monomèriques riques en prolina (prolamines) que poden dividir-se en diversos subgrups en funció de la mobilitat electroforètica: les α/β -gliadines, les γ -gliadines i les ω -gliadines. Les α/β -gliadines, i en grau més baix les γ -gliadines, són les responsables principals de la generació de la resposta autoimmunitària en la malaltia celíaca¹⁴.

Quan la gliadina arriba a l'intestí prim, un dels enzims encarregats de la seva digestió és la transglutaminasa. Aquest enzim desamina els residus de glutamina presents a la gliadina transformant-los en residus d'àcid glutàmic. La modificació permet la interacció entre els pèptids de la gliadina desaminada i l'HLA-DQ2/DQ8, i la consegüent presentació antigènica per part de les APC, cèl·lules dendrí-

tiques majoritàriament, cap als limfòcits T CD4⁺¹⁵. La presentació de la gliadina desaminada als limfòcits T CD4⁺ és un pas indispensable, tot i que no suficient, per al desenvolupament de la malaltia, ja que calen altres factors actualment poc coneguts per l'activació completa del limfòcit¹⁶.

Un cop activat, el limfòcit T CD4⁺ específic enfront de la gliadina inicia el procés autoimmunitari amb l'alliberament de citocines proinflamàtores, com l'interferó gamma (IFN γ) o l'interleucina 21 (IL-21)¹⁷, i el reclutament de distintes poblacions leucocitàries implicades en la malaltia entre les quals destaquen els limfòcits B, productors d'anticossos. Entre els anticossos més importants s'hi troben els anti-transglutaminasa, anti-endomisi i anti-gliadina, de tipus IgG i de tipus IgA. Tant els anti-transglutaminasa com els anti-endomisi són autoanticossos que reconeixen antígens propis de l'individu i que, per tant, poden jugar un paper rellevant en el procés de destrucció tissular¹⁸.

A mesura que el procés autoimmunitari avança, es produeix inflamació, infiltració limfocitària de la mucosa i destrucció progressiva de les vellositats intestinals. Aquestes alteracions duen associades l'alteració de la digestió i la malabsorció de nutrients propis de la cèliaquia.

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic es realitza tenint en compte la presència de clínica suggestiva de cèliaquia i dels paràmetres de laboratori disponibles avui en dia. La determinació dels anticossos anti-transglutaminasa de tipus IgA (mitjançant ELISA o quimioluminescència) és la tècnica que actualment ofereix una major sensibilitat (pròxima al 100%), especialment en aquells pacients amb una atrofia vellositària més severa, i valors positius d'aquests anticossos (>10 vegades el valor de tall) són altament suggestius

de cèliaquia. El diagnòstic es confirma mitjançant una biòpsia duodenal per avaluar el grau d'alteració vellositària i d'infiltració limfocitària^{8,19}.

Existeixen pacients amb clínica suggestiva, però que presenten nivells dèbils positius (<10 vegades el valor de tall) o negatius d'anticossos anti-transglutaminasa de tipus IgA. En aquests pacients és de gran utilitat la determinació dels anticossos anti-endomisi de tipus IgA (mitjançant Immunofluorescència Indirecta) i l'estudi dels gens de l'HLA^{8,20}.

En els darrers anys també s'ha incorporat a molts laboratoris de tercer nivell l'immunofenotipatge mitjançant citometria de flux dels limfòcits intraepiteliaus (IELs). Aquesta tècnica implica l'obtenció d'una biòpsia duodenal i la posterior extracció dels limfòcits infiltrants mitjançant agitació. A continuació es realitza el marcatge dels limfòcits i l'anàlisi en un citòmetre de flux. Els pacients amb cèliaquia presenten un perfil limfocitari caracteritzat per percentatges de limfòcits intraepiteliaus CD3- CD103+ inferior al 10% i percentatges de limfòcits CD3+ CD103+ amb receptor gamma-delta+ superior al 8.5%. Aquesta tècnica presenta un avantatge respecte a la resta de tècniques ja descrites, ja que el perfil limfocitari característic de la cèliaquia es manté fins i tot després de la retirada del gluten en la dieta. Per aquesta raó, la determinació dels IELs s'està convertint en una eina de gran rellevància en els casos amb alta sospita però amb serologies negatives, i en pacients que han iniciat una dieta sense gluten abans de tenir un diagnòstic definitiu^{21,22}.

En població pediàtrica, una determinació positiva d'anticossos anti-transglutaminasa (>10 vegades el valor de tall) seguida d'una determinació d'anticossos-antiendomisi en dues anàlisis distintes es considera prou per al diagnòstic i es pot evitar la realització de la biòpsia²³.

TRACTAMENT

Pel que fa al tractament, l'única estratègia actual eficaç per a la cèliaquia és el seguiment estricte d'una dieta sense gluten. Des del moment en què el pacient deixa d'estar exposat al gluten el procés inflamatori s'atura, els nivells dels distints anticossos disminueixen i l'arquitectura vellositària es restableix progressivament²⁴.

Cal remarcar que, davant d'una sospita de cèliaquia, no es recomana iniciar una dieta sense gluten de manera empírica sense tenir un diagnòstic definitiu, ja que l'absència de gluten en la dieta pot comportar falsos negatius en les diferents proves diagnòstiques utilitzades^{8,23}.

SENSIBILITAT AL GLUTEN NO CELÍACA

Existeix un grup de pacients que, tot i haver exclòs el diagnòstic de cèliaquia, presenten clínica suggestiva de cèliaquia enfront de l'exposició al gluten de la dieta. En aquests pacients no es troben els anticossos específics abans descrits ni les alteracions vellositàries pròpies de la malaltia celíaca. Tot i això, molts d'ells asseguren presentar una millora clínica amb una dieta sense gluten i són diagnosticats com a sensibles al gluten no celíacs²⁴.

Existeix una gran controvèrsia al voltant d'aquesta patologia, ja que no es coneix amb profunditat quin pot ser el mecanisme patogènic causant dels símptomes. Alguns estudis recents apunten cap a un possible rol dels FODMAPS (*fermentable oligo-saccharides, disaccharides, mono-saccharides and polyols*) presents al blat (i altres aliments) com a responsables d'aquests símptomes, més que al mateix gluten (25, 26), tot i que encara calen més estudis.

AL·LÈRGIES ALIMENTÀRIES

L'al·lèrgia es pot definir com un trastorn immunitari d'hipersensibilitat de tipus I caracteritzat

L'al·lèrgia es pot definir com un trastorn immunitari d'hipersensibilitat de tipus I caracteritzat per la presència d'anticossos de tipus IgE enfront d'un antigen extern, l'al·lergen

per la presència d'anticossos de tipus IgE enfront d'un antigen extern, l'al·lergen. El complex format per l'al·lergen i l'IgE és capaç d'activar basòfils i mastòcits, a través de receptors de membrana específics d'IgE (Fr), els quals indueixen l'alliberament de molècules com prostaglandines, triptasa i histamina, entre d'altres^{27,28}. Aquestes molècules poden causar edema, eritema, picor, i aparició de faves tant de forma local com de forma sistèmica, en funció dels nivells d'IgE, del grau i via d'exposició i d'altres característiques de l'al·lergen. En el cas dels al·lèrgens alimentaris es pot donar el cas que sols apareguin símptomes gastrointestinals, fet que pot dificultar el seu diagnòstic com a al·lèrgia²⁹.

La prevalença actual de la sensibilització a proteïnes alimentàries s'estima al voltant d'un 10.1% a Europa tot i que existeix una tendència clara d'augment per raons poc clares^{2,30}.

Des del punt de vista genètic existeixen diverses alteracions i polimorfismes genètics que predisposen a patir al·lèrgia ens gens concrets com el de la filagrina o gens implicats en l'activació i funció de les cèl·lules del sistema immunitari (31, 32). Tot i això, no existeix una relació tan clara i directa com en el cas de l'HLA-DQ2/8 i la celiàquia.

FISIOPATOLOGIA

El procés de generació de la resposta al·lèrgica comença amb l'exposició a l'antigen, en aquest cas anomenat al·lergen. Les APC, majoritàriament cèl·lules dendrítiques, capten l'antigen i exposen els distints epítops a través de les molècules d'HLA. En cas que hi hagi un limfòcit T CD4 específic enfront de l'antigen aquest s'activarà i començarà a proliferar. Durant el procés d'interacció entre la cèl·lula dendrítica i el limfòcit T CD4 específic, la cèl·lula dendrítica allibera citocines que polaritzen el limfòcit T cap a un fenotip anomenat Th2 (T helper 2)³³. Els limfòcits Th2 alliberen citocines com la IL5, IL4 i IL13, que permeten el reclutament d'eosinòfils, basòfils i mastòcits. A més, indueixen el canvi d'isotip en les cèl·lules B cap a l'expressió d'immunoglobulines de tipus IgE, les quals una vegada alliberades quedaran unides als receptors de superfície d'alta afinitat presents als basòfils i mastòcits. Una segona exposició a l'antigen permetrà l'activació dels basòfils i dels mastòcits i l'alliberament dels mediadors de la inflamació descrits anteriorment²⁸.

Cal recordar que els limfòcits Th2 són els característics de les respostes al·lèrgiques, però també s'encarreguen de les respostes antiparasitàries. És per aquest motiu que en casos de parasitosis es poden observar nivells elevats d'IgE i eosinofília, ja que els processos immunitaris subjacents són similars³⁴.

Qualsevol molècula present als aliments pot ser un potencial al·lergen alimentari. Actualment, es coneixen nombroses molècules implicades en la generació d'al·lèrgia als aliments: algunes d'elles es troben de manera concreta en un aliment (component espècie-específic) mentre que d'altres formen part de famílies de molècules presents a dis-

tints aliments. Aquests últims són els anomenats components de reactivitat creuada i són responsables de l'al·lèrgia a grups sencers d'aliments.

Entre els components de reactivitat creuada més importants en les al·lèrgies alimentàries podem trobar³⁵:

- **Profilines.** Presents als pòl·lens i als aliments d'origen vegetal. Causants de síndromes pòl·len-aliment.
- **PR-10.** Presents als pòl·lens d'arbres i als aliments d'origen vegetal. Causants de síndromes pòl·len-aliment. Especialment comú al centre i nord d'Europa
- **LTP** (de l'anglès *lipid transfer protein*). Presents a molts aliments d'origen vegetal. També en alguns pòl·lens com el de parietària i plàtan d'ombra.
- **Beta-parvalbúmines.** Panal·lergen dels peixos
- **Proteïnes d'emmagatzematge vegetals.** Proteïnes presents als fruits secs i llavors.
- **Tropomiosines.** Panal·lergen dels mariscs. També es troben als àcars de la pols
- **Albúmines sèriques.** Components de reactivitat creuada en carns.

Un exemple de component de reactivitat creuada comú en la conca mediterrània és la proteïna transportadora de lípids o LTP. L'LTP és una proteïna que es troba en la pràctica totalitat dels aliments d'origen vegetal, tot i que tenen especial rellevància les LTP de fruites de la família *Rosaceae*, com el préssec i la poma, i les LTP dels fruits secs³⁶.

Els pacients amb sensibilització a LTP poden experimentar símptomes que van des de coïssor a la boca després del contacte o la ingestió de l'al·lergen fins a una reacció anafilàctica. Per aquest motiu cal un diagnòstic clar d'aquestes sensibilitzacions³⁷.

Entre els al·lèrgens espècie específics de més rellevància es troben l'alfa-lactoalbúmina, la beta-lactoglobulina i la caseïna de la llet i

l'ovoalbúmina i l'ovomucoide de l'ou. L'al·lèrgia a aquests aliments és d'elevada prevalença en edats infantils i suposa tot un repte per als pacients sensibilitzats, ja que es tracta d'aliments presents en molts aliments processats^{38,39}.

Cal no confondre l'al·lèrgia a les proteïnes de la llet amb una altra patologia molt comuna a la conca mediterrània, la intolerància a la lactosa. La intolerància a la lactosa és causada pel dèficit total o parcial de l'enzim lactasa, encarregat de catalitzar la reacció d'hidròlisi de la lactosa envers glucosa i galactosa. Per tant, no es tracta d'una patologia IgE mediada⁴⁰.

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic de les al·lèrgies alimentàries comença amb l'anamnesi per part de l'al·lèrgic i el recull de la història al·lèrgica del pacient. Seguidament, es realitzen els anomenats '*prick tests*' o proves epicutànies de reactivitat front a diferents extractes alimentaris⁴¹.

A partir d'aquest punt es busca confirmar la sensibilització als diferents aliments mitjançant la detecció d'IgE específica enfront de l'al·lèrgen sospitós. Aquestes tècniques es basen en l'incubació del sèrum del pacient amb l'extracte de l'aliment a testar i la posterior detecció d'IgE unida amb un anticòs secundari anti-IgE⁴².

Actualment, també es disposen d'estudis de components específics o *microarrays* on es pot analitzar la sensibilitat dels pacients no sols als extractes sinó a un ventall de les molècules específiques que componen els aliments. Aquesta aproximació ens permet diferenciar entre IgE específiques de components propis dels aliments i IgE que reconeixen components de reactivitat creuada presents en diferents aliments⁴³.

La informació proporcionada pels *microarray* aporta una visió molt

completa del perfil de sensibilitzacions del pacient i, en conseqüència, permet un diagnòstic molt més precís de les al·lèrgies i una millor selecció dels possibles tractaments immunoteràpics⁴⁴.

TRACTAMENT

Tot i l'avanç en el camp de la immunoteràpia, encara no existeixen tractaments efectius i segurs per la majoria d'al·lèrgies alimentàries, pel que la millor estratègia encara és l'evitació dels aliments als quals el pacient es troba sensibilitzat²⁹. No obstant això, existeixen estratègies de dessensibilització a al·lèrgens com la llet o l'ou que en alguns casos poden ser de gran utilitat⁴⁵.

AL·LÈRGIA AL BLAT

És comú confondre els termes al·lèrgia al blat o al gluten amb la celiaquia, especialment en entorns no sanitaris. Com ja s'ha vist, la celiaquia és una malaltia autoimmunitària amb presència d'autoanticossos de tipus IgG i IgA i en cap cas es tracta d'una hipersensibilitat de tipus I mediada per IgE.

Tot i això, l'al·lèrgia al blat existeix i en general es presenta en forma de símptomes d'hipersensibilitat immediata als aliments com urticària, dolor abdominal, angioedema, eritema, prurit, distrès respiratori i fins i tot anafilaxi. També poden aparèixer símptomes més tardans com diarrea o dolor estomacal⁴⁶.

Qualsevol proteïna present al blat pot ser un potencial al·lèrgen. Actualment, ja s'han descrit nombroses proteïnes presents al blat amb aquest potencial, però una de les més prevalents és l' ω -5-gliadina del gluten (Tri a19) (47). El blat també conté *lipid binding proteins* o LTP (Tri a14) que poden ser causants d'al·lèrgia alimentària⁴⁸.

El diagnòstic de l'al·lèrgia al blat consistirà en l'estudi de la història

al·lèrgica del pacient, la realització de les proves epicutànies a l'extracte del blat i en la detecció de les IgE específiques enfront dels seus al·lèrgens. En cas que hi hagi dubtes amb les proves realitzades, es pot confirmar l'al·lèrgia al blat mitjançant una provocació oral, sempre en un entorn controlat per personal sanitari³⁵.

En el cas de l'al·lèrgia al blat, com en el cas de la celiaquia, l'únic tractament disponible i efectiu és l'evitació completa de l'aliment en la dieta²⁹.

IGG ESPECÍFICA ENFRONT D'ALIMENTS

En els darrers anys han sorgit corrents diagnòstics que correlacionen la presència d'IgG específiques enfront dels aliments amb clínica d'intolerància i/o al·lèrgia a aquests mateixos aliments. La detecció d'IgG específica enfront d'un aliment comporta una sèrie de decisions clíniques que poden incloure l'exclusió de l'aliment en qüestió de la dieta⁴⁹.

Tot i que existeixen alguns estudis que correlacionen la presència d'IgG específiques enfront d'aliments amb malalties com la síndrome de l'intestí irritable o la malaltia inflamàtori intestinal, no existeix un consens científic clar a sobre del paper patogènic d'aquestes IgG⁵⁰.

De fet, existeix evidència que les IgG participen en el procés fisiològic de tolerància immunitària enfront els antígens alimentaris, en especial les IgG del subtipus IgG4. Els pacients tractats amb immunoteràpia mostren un increment progressiu de les IgG específiques de l'aliment enfront al qual reben aquest tractament⁵¹. A més, un estudi publicat recentment ha detectat IgG específiques enfront d'aliments en aproximadament un 50% de població asimptomàtica⁵².

Actualment, les associacions d'al·lèrgologia Americana i Europea desaconsellen la realització d'aquests tipus de tests, ja que no existeix una relació clara entre la detecció d'IgG

específica i la presència de simptomatologia clínica. La restricció alimentària que es pugui derivar d'aquesta detecció pot conduir a deficiències nutricionals que poden afectar negativament la salut del pacient^{53,54}.

CONCLUSIÓ

Existeix una creixent preocupació per part de la societat per l'increment de les intoleràncies alimentàries com l'al·lèrgia i la celiaquia. La desinformació i les tendències nutricionals poden conduir a la percepció de què, tot i no haver-hi una patologia de base, un aliment o grup d'aliments pot arribar a ser perjudicial per a la salut.

Cal remarcar que el diagnòstic d'una al·lèrgia alimentària o de la celiaquia és

un fet que canvia la dieta dels pacients de per vida. Per tant, cal ser estrictes i seguir els protocols establerts per a la identificació de la patologia de base del pacient quan aquest presenta una clínica suggestiva. (Taula 1)

Com s'ha descrit en aquest article cada cop es disposa d'una major comprensió de les distintes patologies relacionades amb intoleràncies als aliments i també existeix una millora constant de les eines de laboratori que permeten fer un diagnòstic acurat d'aquestes patologies.

En el cas de la celiaquia es disposa de distints immunoassajos per la detecció d'anticossos de tipus IgG i IgA enfront de la gliadina, transglutaminasa i endomisi. La presència d'una biòpsia suggestiva de celiaquia

i la detecció del fenotip gamma-delta als limfòcits intraepiteliais són al·tament indicatius d'aquesta patologia. També la tipificació de l'HLA pot orientar o descartar la malaltia.

Pel que fa a les al·lèrgies alimentàries, avui en dia es disposa d'immunoassajos per a la detecció d'IgE específiques enfront dels aliments i de microarrays que permeten obtenir una visió global del perfil de sensibilitzacions del pacient. A més, a les consultes d'al·lèrgologia es poden realitzar les proves epicutànies i proves de provocació oral que resulten de gran utilitat per al diagnòstic d'aquesta patologia.

Tenint en compte totes les eines disponibles avui en dia per al correcte diagnòstic d'aquestes malalties, cal defugir d'estratègies dietètiques que, sense comptar amb un diagnòstic definitiu, defensen la retirada d'aliments o grups d'aliments de la dieta. Aquestes estratègies, sense un diagnòstic adequat, poden no solament ser poc útils en la resolució de la simptomatologia del pacient sinó que en el pitjor dels casos poden comportar un risc de malnutrició.

En el cas de sospita d'alguna intolerància alimentària i abans d'iniciar qualsevol modificació dietètica per iniciativa pròpia, cal posar-se sempre en mans d'especialistes que puguin fer els procediments diagnòstics adequats per a la identificació de la patologia de base i la selecció de la millor estratègia terapèutica en cada cas. ■

Taula 1. Taula resum de les principals característiques fisiopatològiques, simptomatològiques i de tractament de la celiaquia i l'al·lèrgia alimentària.		
	CELIAQUIA	AL·LÈRGIES ALIMENTÀRIES
FISIOPATOLOGIA	Autoimmune Autoanticossos de tipus IgG i IgA IFNgamma IL21 Infiltrat limfocitari vellositari	Hipersensibilitat de tipus I Anticossos IgE enfront de l'al·lèrgen IL5, IL4, IL13 Mastòcits, basòfils, eosinòfils
SIGNES I SÍMPTOMES	Síntomes gastrointestinals (dispèpsia, distensió abdominal, dolor abdominal, estrenyiment, diarrea, nàusees, vòmits...) Astènia, anèmia, osteopènia, ferropènia	Edema, eritema, picor, aparició de faves, símptomes gastrointestinals, xoc anafilàctic
DIAGNÒSTIC	Clínica suggestiva Detecció d'IgA/IgG anti-transglutaminasa, anti-endomisi, anti-gliadina Biòpsia i limfòcits intraepiteliais Determinació de l'HLA DQ2/DQ8	Clínica suggestiva Prick test Detecció d'IgE enfront d'extractes o enfront de components moleculars Proves de provocació oral
TRACTAMENT	Dieta absent de gluten	Dieta absent de l'al·lèrgen Tractament de dessensibilització en casos indicats

Bibliografia

1. Makharia GK, Singh P, Catassi C, et al. The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(5):313-327. doi:10.1038/s41575-021-00552-z

2. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78(2):351-368. doi:10.1111/all.15560.

3. Croall ID, Trott N, Rej A et al. A Population Survey of Dietary Attitudes Towards Gluten. *Nutrients* 2019; 11: 1276.

4. Dunn C, House L, Shelnutt K P. Consumer Perceptions of Gluten-Free Products and the Healthfulness of Gluten-Free Diets. *J Nutrition Educ Behav* 2014; DOI: 10.1016/j.jneb.2014.04.280.

5. Rothburn N, Fairchild RM, Morgan MZ. Gluten-free foods: a 'health halo' too far for oral health? [published online ahead of print, 2022 Jul 19]. *Br Dent J*. 2022;10.1038/s41415-022-4424-2. doi:10.1038/s41415-022-4424-2

6. Niland B, Cash B D. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2018; 14: 82-91.

7. Villanacci V, Vanoli A, Leocini G, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):186-196. doi:10.32074/1591-951X-157

8. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.

9. Mariné M, Farre C, Alsina M, et al. The prevalence of



- coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(4):477-486. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04543.
10. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology.* 2009;137(1):88-93. doi:10.1053/j.gastro.2009.03.059.
11. Aboulaghras S, Piancatelli D, Taghzouti K, et al. Meta-Analysis and Systematic Review of HLA DQ2/DQ8 in Adults with Celiac Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1188. Published 2023 Jan 7. doi:10.3390/ijms24021188
12. Cecilio LA, Bonatto MW. The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(3):183-185. doi:10.1590/S0102-67202015000300009.
13. Urade R, Sato N, Sugiyama M. Gliadins from wheat grain: an overview, from primary structure to nanostructures of aggregates. *Biophys Rev.* 2018;10(2):435-443. doi:10.1007/s12551-017-0367-2
14. De Re V, Caggiari L, Tabuso M, Cannizzaro R. The versatile role of gliadin peptides in celiac disease. *Clin Biochem.* 2013;46(6):552-560. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.10.038
15. Quarsten H, Molberg O, Fugger L, McAdam SN, Sollid LM. HLA binding and T cell recognition of a tissue transglutaminase-modified gliadin epitope. *Eur J Immunol.* 1999;29(8):2506-2514.
16. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol.* 2020;11:1374. Published 2020 Jul 8. doi:10.3389/fimmu.2020.01374
17. Bodd M, Ráki M, Tollefsen S, et al. HLA-DQ2-restricted gluten-reactive T cells produce IL-21 but not IL-17 or IL-22. *Mucosal Immunol.* 2010;3(6):594-601. doi:10.1038/mi.2010.
18. Rahavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(1):23-38. doi:10.1007/s12016-016-8557-4.
19. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019;156(4):885-889. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.010
20. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease [published correction appears in *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Apr;54(4):572]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160. doi:10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
21. Nijeboer P, van Gils T, Reijm M, et al. Gamma-Delta T Lymphocytes in the Diagnostic Approach of Coeliac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(5):e208-e213. doi:10.1097/MCG.0000000000001060
22. Fernández-Bañares F, Esteve M. Gamma-Delta T lymphocytes in the Diagnostic Approach of Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(6):474-475. doi:10.1097/MCG.0000000000001196
23. Donat E, Polanco I, Ribes- Koninckx Carmen. Trastornos asociados al gluten. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;1:139-148
24. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol.* 2013;10(5):383-392. doi:10.1038/cmi.2013.28.
25. Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newnham E.D., Rose-lla O., Muir J.G., Gibson P.R. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145:320-328. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.051.
26. Skodje GL, Sarna VK, Minelle IH, et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology.* 2018;154(3):529-539.e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.040
27. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098. Published 2018 Jan 4. doi:10.1038/nrdp.2017.98.
28. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-S80. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.017
29. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):751-765. doi:10.1038/nri.2016.111.
30. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014 Jan;69(1):62-75.
31. Tan HT, Ellis JA, Koplin JJ, et al. Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Nov;130(5):1211-1213. e1213.
32. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):19-44. doi:10.1016/j.jiac.2014.09.014
33. Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(4):225-235. doi:10.1038/nri2735.
34. Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature.* 1994;367(6459):183-186. doi:10.1038/367183a0.
35. EAACI. Molecular Allergology User's Guide 2.0. Published 2022. Accessed May 2023. https://eaaci-cdn-vod02-prod.azureedge.net/KnowledgeHub/education/books/MAUG_2_20221214_EBOOK.pdf
36. Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(11):1643-1653. doi:10.1111/cea.12011.
37. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):6-12. doi:10.1111/cea.13053
38. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1413-1417. doi:10.1016/j.jaci.2007.09.040
39. Mullen, A. Cow's milk allergy guidelines for infants. *Nat Food.* 2022; 3:5. Doi:10.1038/s43016-021-00456-w
40. Evershed RP, Davey Smith G, Roffet-Salque M, et al. Dairying, diseases and the evolution of lactase persistence in Europe [published correction appears in *Nature.* 2022 Sep;609(7927):E9]. *Nature.* 2022;608(7922):336-345. doi:10.1038/s41586-022-05010-7.
41. Wagner N, Rudert M. Sensitivity and specificity of standardised allergen extracts in skin prick test for diagnoses of IgE-mediated respiratory allergies. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:8. Published 2019 Feb 18. doi:10.1186/s13601-019-0248-9.
42. Park KH, Lee J, Sim DW, Lee SC. Comparison of Singleplex Specific IgE Detection Immunoassays: ImmunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3gAllergy. *Ann Lab Med.* 2018;38(1):23-31. doi:10.3343/alm.2018.38.1.23
43. Hamilton RG, Kleine-Tebbe J. Molecular Allergy Diagnostics: Analytical Features That Support Clinical Decisions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(9):57. doi:10.1007/s11882-015-0556-7.
44. Huang HJ, Campana R, Akinfenwa O, et al. Microarray-Based Allergy Diagnosis: Quo Vadis? *Front Immunol.* 2021;11:594978. Published 2021 Feb 12. doi:10.3389/fimmu.2020.594978.
45. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med.* 2012;367(3):233-243. doi:10.1056/NEJ-Moa1200435.
46. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):400. Published 2019 Jul 23. doi:10.3390/medicina55070400
47. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(11):1712-1726. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03101.x
48. Palacin A, Quirce S, Armentia A, et al. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1132-1138. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.008
49. Gocki J, Bartuzi Z. Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(4):253-256. doi:10.5114/ada.2016.61600
50. Cappelletti M, Tognon E, Vona L, Basello K, Costanzi A, Speciani MC, et al. Food-specific serum IgG and symptom reduction with a personalized, unrestricted-calorie diet of six weeks in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutr Metab (Lond).* 2020;17(1):101.
51. Tsai M, Mukai K, Chinthrajah RS, Nadeau KC, Galli SJ. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):885-96.
52. Wu M, Wang X, Sun L, Chen Z. Associations between food-specific IgG and health outcomes in an asymptomatic physical examination cohort. *Nutr Metab (Lond).* 2022;19(1):22. Published 2022 Mar 19. doi:10.1186/s12986-022-00657-5.
53. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2008;63:793-6
54. Carr S, Chan E, Lavine E, Moote W. CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2012 Jul 26;8(1):12. doi: 10.1186/1710-1492-8-12. PMID: 22835332; PMCID: PMC3443017.

Una picada inoportuna

Virginia Charques Trallero

Resident de farmàcia hospitalària. Servei de farmàcia. Hospital Universitari d'Igualada.

Paula Castro Salinas

Resident de farmàcia hospitalària. Servei de farmàcia. Hospital Universitari d'Igualada.

Alexandra Retamero Delgado

Farmacèutica especialista. Servei de farmàcia. Hospital Universitari d'Igualada.

RESUM

Exposem el cas d'un pacient amb la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), amb abandonament del seguiment i del tractament antiretroviral. La immunosupressió relacionada amb el VIH i el fet que sigui una infecció no tractada correctament, augmenta significativament el risc de contraure infeccions oportunistes degudes a bacteris, virus, fongs i protozous. Volem remarcar la importància de mantenir una bona adherència al tractament antiretroviral, per la important disminució que hi ha hagut de la freqüència d'infeccions oportunistes en pacients immunodeprimits i el maneig d'aquest tipus d'infeccions.

INTRODUCCIÓ

El virus de la immunodeficiència humana o VIH és un retrovirus que ataca el sistema immunitari de la persona infectada. Es transmet per contacte amb fluids corporals com la sang, el semen, el líquid preseminal, les secrecions vaginals i rectals o la llet materna. També es pot transmetre de la mare al fill durant l'embaràs i el part.

La infecció pel VIH origina una destrucció massiva de la seva principal cèl·lula diana, els limfòcits CD4. Però la immunodeficiència provocada per la infecció és un quadre molt més complex, que origina alteracions en els mecanismes tant de la immunitat innata com de l'adquirida. La infecció pel VIH provoca, de manera directa o mitjançant mecanismes indirectes, un estadi d'activació immunològica crònica que condueix a una senescència precoç del sistema immunitari tot i el tractament antiretroviral. És necessari revertir aquests efectes per

reduir la presència de comorbiditats en les persones que conviuen amb el VIH i disminuir el reservori viral per tal d'aconseguir la reconstitució immune completa i la remissió virològica persistent.

L'espectre clínic de la infecció pel VIH no tractada va des de la primoinfecció (síndrome retroviral aguda), seguit per la infecció crònica, on el virus continua replicant-se de forma activa en diversos compartiments i sang perifèrica i una última fase en la qual existeix una immunosupressió molt greu que condueix a l'aparició de malalties oportunistes i mort.

No existeix una cura definitiva, per això el VIH s'ha convertit en una malaltia crònica. El tractament antiretroviral (TAR) impedeix que el virus es reproduïxi, reduint la càrrega viral (CV). D'aquesta manera, el sistema immunitari té més possibilitats de recuperar-se. A més, el tractament redueix el risc de transmissió del VIH.

La infecció pel VIH no tractada i la immunosupressió relacionada amb el VIH augmenta significativament el risc de contraure infeccions oportunistes (IO) degudes a bacteris, virus, fongs i protozous. Aquestes IO van ser una font important de morbiditat i mortalitat en pacients amb VIH abans del desenvolupament del TAR eficaç i encara es produeixen avui, principalment en pacients que no reben TAR. Les estratègies per a la prevenció de les IO inclouen l'ús d'antimicrobians, immunitzacions i mesures de salut pública. ^(1,2,3,4,5)

EXPOSICIÓ DEL CAS

Es tracta d'un home de 47 anys de 55 kg i 170 cm d'alçada. Presenta al·lèrgia al sulfametoxazol-trimetoprim. No té antecedents mèdics importants. És exfu-

Paraules clau:

VIH

Leishmaniosi

Adherència

Profilaxi

Infeccions oportunistes

mador de 15 cigarretes al dia. Nega ingesta enòlica. Va ser addicta a drogues per via parenteral fins fa 20 anys. No obstant a això, no es troba en cap programa de manteniment amb metadona.

Pel que fa a la infecció pel VIH, va ser diagnosticat fa aproximadament 30 anys. Va estar en seguiment a la consulta de VIH de l'hospital fins al 2015, moment en el qual va abandonar el tractament (nevirapina i abacavir/lamivudina) i el seguiment. No va haver-hi processos intercurrents ni esdeveniments infecciosos excepte l'aparició de muguet oral. També presenta infecció per al virus hepatitis C (VHC) sense tractament previ. Actualment, el pacient viu sol i treballa en una fàbrica d'injecció de plàstic. És independent per les activitats bàsiques de la vida diària. Com a tractament habitual només pren omeprazole sense indicació clínica.

El pacient arriba a la consulta de VIH, derivat d'atenció primària per a reprendre el seguiment de la infecció i per a una candidiasi amb mala resposta al tractament usual, pèrdua de pes, piroisi amb sensació de malestar gàstric i alteració del ritme deposicional.

Llistat de problemes farmacoterapèutics:

- Mal control del VIH
- Simptomatologia no controlada amb empitjorament generalitzat. Cribratge d'infeccions oportunistes.
- Síndrome confusional aguda. Infeccions del SNC en VIH
- Persistència i empitjorament de lesions

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 1

Mal control del VIH.

Subjectiu

Malestar general i astènia

Objectiu

CD4+: 82 cèl·lules/ μ l

CV VIH: 93698 còpies/ml

CV VHC: 18687687 UI/ml

FG> 90ml/min/1,73m²

Anàlisi

La SIDA és la fase final i més greu de la infecció per VIH. Donat que el virus ha destruït el sistema immunitari, l'orga-

nisme no pot lluitar contra les infeccions oportunistes i les neoplàsies. La SIDA es diagnostica quan hi ha un recompte de limfòcits CD4+<200/mm³, o si es presenten certes infeccions oportunistes. Una vegada la persona rep un diagnòstic de SIDA, pot tenir una càrrega viral molt alta i transmetre el VIH molt fàcilment. Segons el "*Plan de Expertos de GeSIDA (Grupo de estudio del SIDA)*" i el "*Documento de Consenso de GeSIDA respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el VIH*", els objectius del TAR són: aconseguir la màxima i persistent supressió de la CV, restablir i preservar la funció immunològica, reduir la morbiditat associada a la replicació del VIH i el seu efecte sobre altres comorbiditats, augmentar la supervivència i prevenir la transmissió del VIH.

El nostre pacient, que presenta l'analítica comentada anteriorment, es troba en la fase més avançada de la infecció. La prioritat és el reinici del TAR al més aviat possible per a obtenir els objectius esmentats anteriorment.

A més, segons les guies GESIDA, en tots els pacients de nou diagnòstic d'infecció pel VIH i en pacients naïve als TAR, es recomana la realització d'un estudi basal de resistències en la transcriptasa inversa i en la proteasa. No obstant això, únicament s'han de conèixer els resultats de l'estudi de resistències abans d'iniciar tractament, en cas de considerar com a teràpia d'inici una combinació de fàrmacs que inclogui un ITINAN. Tenint en compte les combinacions actualment recomanades per a l'inici del TAR, en el nostre entorn podem dir que en la majoria de les situacions l'inici del TAR no estarà condicionat per l'estudi de resistències basals. Per tant, es podria iniciar TAR sense necessitat de disposar dels resultats de l'estudi de resistències quan s'utilitzin combinacions de fàrmacs que incloguin un fàrmac amb alta barrera genètica per a la resistència com un inhibidor de la proteasa potenciat (IP/p) o un inhibidor de la integrasa (INI).

En el cas del nostre pacient a l'haver interromput el tractament per un temps superior a 15-30 dies el risc de falsos negatius del test de resistències s'incrementa pel que les guies recomanen reintroduir el TAR previ (si la interrupció no s'ha degut a un problema de tolerància) i reavaluar la necessitat del test de resistències en funció de la resposta.

Les pautes recomanades pel tractament inicial de la infecció pel VIH segons GeSIDA consisteixen en una combinació de dos o tres fàrmacs. Les pautes triples han d'incloure dos inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids/nucleòtid (ITIAN) associats a un INI, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleòsid (ITINN), o a un IP/p. Amb l'analítica del nostre pacient i els limfòcits CD4+<200 cèl·lules/ μ l no està recomanat iniciar el tractament amb biteràpia. Per tant, es reinicia la triple teràpia amb bictegravir/emtricitabina/TAF ja que en el test realitzat prèviament no s'havien detectat resistències. ^(1,2,3,4,5)

El pacient presenta coinfecció per VHC i s'ha de tenir en compte la potencial hepatotoxicitat del TAR, l'existència de cirrosi hepàtica i la presència d'interaccions farmacològiques. El TAR que s'utilitza actualment s'associa amb un baix risc d'hepatotoxicitat en pacients coinfectats amb VHC o VHB. A més a més, la principal causa de fracàs terapèutic és la interrupció o l'incompliment del tractament que es deu a diferents causes: intolerància farmacològica, escepticisme terapèutic, escassa o inadequada informació, influència de l'entorn, complexitat de la combinació i estat anímic, entre d'altres. ⁽⁶⁾

Pla

- L'objectiu del tractament és aconseguir la supressió viral mantinguda (< 50 còpies/mL).
- Analitzar les causes que van motivar l'abandonament del TAR. El nou TAR ha de ser el més còmode i ben tolerat possible.

- Revisar si s'hauria de realitzar un nou estudi de resistències o si es va fer per administrar el règim òptim.
- Es recomana reiniciar amb 3 fàrmacs actius i amb elevada barrera genètica: es consensua inici de Biktarvy® 1 comprimit al dia que és una combinació de 50 mg de bictegravir (INI), 200 mg d'emtricitabina (ITIAN) i 25mg de tenofovir alafenamida fumarat (ITIAN).
- Realitzar atenció farmacèutica al pacient amb VIH per destacar la importància de mantenir una bona adherència al tractament. Important aconseguir la vinculació de nou del pacient amb l'atenció sanitària i el seguiment en l'atenció a les consultes.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 2:

Simptomatologia no controlada amb empitjorament generalitzat. Cribatge d'infeccions oportunistes.

Subjectiu

Pacient que consulta per pèrdua de pes, pirosis i malestar gàstric.

Objectiu

A la valoració mèdica es revisen els antecedents personals i de salut, malaltia actual i anamnesi que inclou l'exploració física i les proves complementàries.

A l'exploració física es van trobar unes adenopaties submaxil·lars i cervicals bilaterals. A la cavitat oral presenta un bultoma de dos mesos d'evolució, una lesió exofítica que ocupa tot el paladar dur i regió gingival superior esquerra.

Es va realitzar una endoscòpia digestiva alta que va mostrar dues úlceres (una esòfago-gàstrica i una altra duodenal). La biòpsia de la úlcera duodenal va evidenciar abundants amastigots de *Leishmania*.

La PCR *L. infantum* va ser positiva a la biòpsia de les lesions orals i a l'aspirat de medul·la òssia. Les serologies IgG i IgM també van ser positives *Leishmania*.

Anàlisi

Les IO són infeccions que succeeixen amb més freqüència o són més greus en persones amb debilitat del sistema immunitari en comparació amb els

que tenen un sistema immunitari sa. El primer grup de persones inclou els pacients amb VIH. Aquestes infeccions són comunes en pacients que no saben que estaven infectats pel VIH i que debuten amb una IO, malalts que no reben TAR, fracàs o manca d'adherència al TAR.

La pneumònia per *Pneumocystis jirovecii*, la tuberculosi i la candidiasi esofàgica són les tres IO més incidents a Espanya (aconseguint el 60% de totes les IO diagnosticades). Malgrat el TAR, hi ha infeccions que continuen sent més freqüents en subjectes infectats pel VIH que en la població general, tot i una millora en les xifres de limfòcits CD4+, com per exemple la pneumònia pneumocòccica, l'herpes zòster o la tuberculosi. Per tant, una correcta evolució immunoviològica no evita completament una IO.⁽⁴⁾

La leishmaniosi és una malaltia infecciosa produïda per *Leishmania sp*, que és un protozou intracel·lular obligat, que es transmet per la mosca *Phlebotomus*. Això no obstant, molts pacients amb coinfecció són usuaris de drogues per via parenteral (UDVP) i l'intercanvi d'agulles en aquests individus ha demostrat ser una alternativa per la transmissió d'aquest protozou.

Hi ha tres tipus de leishmaniosi: visceral (LV), mucosa i cutània. Els pacients infectats amb el VIH tenen més probabilitats de patir la malaltia amb elevades taxes de recidiva i mortalitat.

Les manifestacions més freqüents en pacients amb VIH són la triada clàssica de febre, hepatoesplenomegalia i pancitopènia. Fins a un 75% presenten aquesta triada. Les manifestacions més freqüents són: febre, que es presenta al voltant del 100% dels pacients, síndrome constitucional amb astènia i pèrdua de pes (70-90%), esplenomegalia (54-90%), hepatomegalia (34-85%) i anèmia, leucopènia i trombocitopènia (50-100%).

El diagnòstic es confirma mitjançant l'observació d'amastigots de *Leishmania* en mostres de teixit o mitjançant

l'aïllament de promastigots en cultiu. La PCR en sang perifèrica o medul·la òssia també té una elevada sensibilitat.

El tractament de la leishmaniosi segons les guies GeSIDA, inclou com a primera elecció amfotericina B liposomal. Com a alternativa s'inclouen els fàrmacs parenterals com els antimonials pentavalents i amfotericina B desoxicolat i fàrmacs orals com la miltefosina.

En aquest pacient el més probable és que el contagi s'hagi produït per picada de la mosca, perquè fa 20 anys que no és UDVP. En ser coinfectat amb VIH i leishmaniosi visceral, el tractament d'elecció és amfotericina B liposomal per via intravenosa amb una pauta de 4mg/kg dies 1-5 i posteriorment els dies 10, 17, 24, 31 i 38. És important destacar que entre els efectes adversos freqüents de l'amfotericina B s'inclouen nefrotoxicitat, hipopotassèmia, anèmia, flebitis, febre i reaccions en el lloc d'infusió.

En el nostre medi, la infecció per *Pneumocystis jirovecii* és el principal agent causant de les infeccions oportunistes en pacients immunocompromesos, sobretot en els que tenen VIH. Davant l'elevada probabilitat que el nostre pacient presenti una pneumònia causada pel fong, està recomanada la profilaxi primària davant *Pneumocystis jirovecii*.

La profilaxi primària es duu a terme quan els limfòcits CD4+ < 200 cèl·lules/ μ L, el percentatge de CD4+ < 14%, hi ha presència de muguet recidivant o hi ha una immunosupressió rellevant.

El tractament d'elecció per la profilaxi és sulfametoxazol-trimetoprim 800-160mg 1 comprimit/3 dies a la setmana. Com a alternativa, dapsona 100 mg/24 hores. La profilaxi es suspendrà quan el pacient hagi rebut >6 mesos de TAR eficaç, recompte de limfòcits CD4+ sigui >100 cèl·lules/ μ L i la virèmia sigui indetectable durant ≥ 3 mesos.^(4,5,7,8,9, 10)

Pla

- Començar tractament amb amfotericina B liposomal 4mg/kg/dia 5 dies consecutius + dosi setmanal fins a arribar a 10 dosis.

- Iniciar profilaxi primària per *Pneumocystis jirovecii* amb dapsona 100mg/dia, perquè recordem que el nostre pacient és al·lèrgic al sulfametoxazol-trimetoprim.

El pacient marxa d'alta amb el tractament farmacològic d'amfotericina B liposomal setmanal i la dapsona per a la profilaxi primària del *Pneumocystis jirovecii*. En finalitzar el tractament amb amfotericina, per persistència de les lesions bucals s'acorda mantenir antifúngic setmanal fins a resolució clínica.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 3

Síndrome confusional agut. Infeccions del SNC en VIH.

Subjectiu

Desorientació espai-temps

Objectiu

Punció lumbar per a l'obtenció de líquid cefaloraquídi (LCR) ? positiu per virus John Cunningham (VJC).

RMN cranial amb contrast, suggestiva de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) per VJC.

Anàlisi

Les infeccions del sistema nerviós (SN) s'haurien de sospitar en cas que el pacient presenti manifestacions com febre, cefalea, alteració del nivell de consciència o símptomes neurològics focals.

La LMP és una malaltia desmielinitzant del SNC resultant de la infecció lítica de les cèl·lules glials pel VJC i que es presenta en pacients molt immunodeprimits. Les alteracions neurològiques estan associades amb les àrees de desmielinització en la substància blanca encefàlica. El VJC pertany al gènere *Polyomavirus*. S'observa en pacients joves, portadors de malalties immunosupressores (infecció per VIH en etapes finals, malalties limfoproliferatives o en pacients amb tractaments immunosupressors).

El pacient acut a urgències per síndrome confusional agut i, davant de sospita de possible meningoencefalitis ingressa a l'UCI. Es realitza una punció

lumbar per a l'obtenció de LCR, ja que constitueix el procés diagnòstic més important en un pacient amb sospita clínica de meningoencefalitis. L'estudi citoquímic del LCR permet orientar i inclús, establir el diagnòstic diferencial entre meningoencefalitis viral i bacteriana. L'estudi de microbiologia de LCR per sospita de meningoencefalitis és positiu pel VJC. També es fa una ressonància magnètica nuclear (RMN) cranial amb contrast, que mostra un resultat suggestiu de LMP per VJC.

Es considera la possibilitat d'una LMP en el context d'una síndrome inflamatòria de reconstitució immunològica (SIRI). La SIRI és una entitat clínica rara descrita com una inflamació que causa un empitjorament paradoxal d'infeccions preexistents o desemmascara infeccions subclíniques a conseqüència de l'inici del TAR en pacients amb VIH. A més a més, la SIRI provoca un augment del recompte de limfòcits CD4+ i disminució de la CV del VIH i s'han descrit troballes en les RMN indicatives de LMP. És una complicació freqüent en portadors del VIH i una de les malalties definitòries de SIDA. En el nostre pacient, es sospita que la LMP és causada per la SIRI després d'iniciar el TAR. (4,5,8,10,11,12,13)

L'Organització Mundial de la Salut ha emès les següents recomanacions generals com a tractament de la SIRI: (13)

- Continuar el TAR.
- Tractar les infeccions oportunistes.
- Recordar que la majoria dels símptomes de la SIRI es resolen espontàniament en el transcurs d'unes setmanes, però si les reaccions són greus o posen en perill la vida, es pot necessitar l'ús de cicles curts de corticosteroides per reduir les reaccions inflamatòries exagerades com administrar prednisona dosi de 0,5-1mg/kg/dia de 5 a 10 dies.

Pla

Iniciar tractament simptomàtic amb dexametasona 4 mg/8 hores en pauta descendent cada 4-5 dies.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 4

Persistència i empitjorament de lesions.

Subjectiu

Dolor no controlat en les lesions existents

Objectiu

PCR *Leishmania* positiva

Anàlisi

Respecte a la profilaxi secundària de *Leishmania*, està justificat que es pugui començar tractament en pacients amb immunosupressió associada al VIH, particularment en el context de recomptes de CD4+ <200 cèl·lules/μL per disminuir el risc de recaiguda de LV. Les recaigudes de LV poden ocórrer tot i recomptes de CD4+ >350 cèl·lules/μL.

No hi ha consens sobre la durada de la profilaxi secundària de *Leishmania*. Alguns autors comenten que s'ha de mantenir fins que el recompte de limfòcits CD4+ >200-350 cèl·lules/μL durant >3 mesos, amb TAR i virèmia indetectable i absència de recidives de leishmaniosi en els últims 6 mesos i d'altres que ha de fer-se de forma indefinida.

L'amfotericina B liposomal causa substancialment menys toxicitat que la forma desoxicolato de l'amfotericina B convencional a causa de les diferències en la penetració cel·lular, en les propietats farmacocinètiques i en les interaccions amb lipoproteïnes i cèl·lules hoste.

D'aquesta manera, el nostre pacient torna a urgències per persistència de les lesions, que es consideren com una recaiguda de la leishmaniosi i reinicia tractament amb amfotericina B liposomal 4 mg/kg/24h amb la mateixa pauta. Per la toxicitat de l'amfotericina B presenta hipopotasèmia i deteriorament de la funció renal, un dels efectes adversos més freqüents d'aquest fàrmac.

Tenint en compte les característiques del nostre pacient i la necessitat de prioritzar la via oral, ens consulten al servei de farmàcia per afegir miltefosina al tractament. Aquest fàrmac té propietats antineoplàstiques, immunomoduladors, antivirals i antiprotozoàries. La miltefosina és particu-

larment interessant en el tractament de la LV en la qual ocasiona fins a un 98% de cures. Aquest fàrmac es dosifica per pes, segons el pes del nostre pacient, 55kg, li tocarien 150 mg al dia. Per tant, s'ha de prendre un comprimit de 50 mg tres cops al dia amb aliments. Els principals efectes adversos són malestar gastrointestinal, vòmits, diarrees i augment dels enzims hepàtics i de la creatinina. (4,5,8, 11,12,13,15)

Pla

- Reiniciar amfotericina B liposomal a 4 mg/kg/dia amb la mateixa pauta
- Associar miltefosina 100mg/dia durant 28 dies fent la sol·licitud de medicació estrangera al Ministeri de Sanitat
- Realitzar educació sanitària de la miltefosina al pacient
- A l'acabar el tractament de l'amfotericina B, iniciar profilaxi secundària amb amfotericina B liposomal 4mg/kg cada 3 setmanes

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Aquest cas descriu la importància de fer un bon seguiment en el pacient amb VIH, insistint en la importància de mantenir una bona vinculació dels pacients VIH, així com una bona adherència al TAR en aquells pacients més immunodeprimits, seguiment de les comorbiditats i/o possibles in-

feccions oportunistes. El fet d'abandonar el TAR produeix un descens de limfòcits CD4+ i una elevació de la càrrega viral plasmàtica. Per tant, uns valors de limfòcits CD4+<200 cèl·lules/µl augmenten el risc de patir infeccions oportunistes.

Amb l'aparició del TAR, hi ha hagut una important disminució de la freqüència d'infeccions oportunistes entre els pacients amb infecció VIH, amb el que s'ha aconseguit una reducció significativa en la taxa de mortalitat associada a aquestes patologies.

No obstant això, hi ha un subgrup de pacients que, tot i rebre tractament antiretroviral, poden presentar deteriorament clínic paradoxal encara que s'obtingui un control satisfactori sobre la replicació del VIH i un augment en el nombre de limfòcits CD4+. D'aquesta manera, es remarca la importància d'identificar els pacients en risc de desenvolupar aquesta síndrome inflamatori per així poder prevenir o minimitzar els símptomes associats a la reconstitució immune.

El farmacèutic forma part de l'equip multidisciplinari d'atenció al pacient VIH que ha de participar activament en el seguiment d'aquests pacients, en coordinació amb l'equip assistencial, identificant pèrdua de pacients i col·laborant en el seu se-

guiment insistint en la importància de l'adherència als tractaments, detectant possibles efectes secundaris, analitzant interaccions i proporcionant una bona educació sanitària.

Aquest cas posa de manifest la importància del treball multidisciplinari. La validació de les prescripcions, fer una bona conciliació a l'ingrés i a l'alta hospitalària i la preparació i validació de les preparacions estèrils amb l'objectiu d'assegurar un bon control de qualitat i seguretat són tasques importants dels farmacèutics especialistes en farmàcia hospitalària.

Finalment, la resolució de les consultes, les recomanacions de les diferents opcions de tractament, o la gestió de fàrmacs amb processos especials, com les sol·licituds de medicació estrangera, també formen part de la necessitat d'un farmacèutic en cada episodi assistencial del pacient.

El nostre pacient, actualment encara no ha assolit la xifra de limfòcits CD4+>200 cèl·lules/µl per poder suspendre la profilaxi pel que continua amb amfotericina B cada tres setmanes i amb dapsona diària. No obstant això, té controls analítics programats. Des del moment que va ingressar per primer cop, encara acudeix a les consultes i manté una bona adherència al seu tractament, incloent el TAR. ■

Bibliografia

1. Rodríguez-Muñoz J, Moreno S. Strategies for the cure of HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* (Engl Ed). [2019] ;37(4):265-273. English, Spanish. doi:10.1016/j.eimc.2018.01.007. PMID:29510860.
2. Las fases de la infección por el VIH. Nih.gov. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih>.
3. Diagnóstico del VIH. Clínic Barcelona. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/vih-sida/diagnostico>.
4. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH (2022). Guía GeSida.
5. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [2023]. Guía GeSida.
6. Gallego, C., Marco, A., Da Silva, A., Varoucha, C., Argüelles, M. J., Monfort, A., Palé, A., & Blanco, X. R. (2012). Causas de abandono del tratamiento antirretroviral (TARV) y eficacia de la entrevista motivacional en la mejora de la adherencia. *Revista española de sanidad penitenciaria*, 6(1).
7. Cruz, I., Morales, M. A., Noguera, I., Rodríguez, A., & Alvar, J. (2002). Leishmania in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet*, 359(9312), 1124-1125.
8. Sancho Rubio, María Cristina, Garijo Gallego, Celia, & Villar Yus, Carlos. (2018). Leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente con diagnóstico tardío de sida. *Revista clínica de medicina familiar*. 11 (3), 176-178.
9. García I, Porto S, Licenciado En Medicina E, Serrano G. Profilaxis de las infecciones oportunistas asociadas al sida. SEFH. (1996). Disponible en: https://www.sefh.es/revistas/vol20/n6/337_342.PDF
10. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [2010].
11. Bernal-Cano F, Suárez J, Meek E. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en el contexto de un síndrome de reconstitución inmunológica inflamatoria. *Acta Neurol Colomb*. [2009] ;25:257-61.
12. RF Fernández-Martínez, R. Arenas. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. *Educación Médica Continuada*. Medigraphic.com, [2018].
13. Manual de Diagnóstico de Tratamiento de las Leishmaniasis. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. [2011].
14. Fernández, R. y Arenas, R. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Una revisión para entenderlo. *Med Cutan Iber Lat Am*, 36(3), 113-119 [2008].
15. Ficha técnica Miltefosina, AEMPS.

Maneig farmacològic i abordatge de les complicacions de la infecció per verola del mico en pacient amb VIH avançat

RESUM

La infecció per verola del mico és una malaltia vírica, que ha estat present en la nostra societat en els últims anys en forma de brots epidèmics. En aquest cas clínic, es descriu l'evolució d'un pacient amb infecció per VIH avançat que es va diagnosticar de verola del mico el juliol de l'any 2022, coincidint amb el brot més recent d'aquesta malaltia. Les dades emergents suggereixen que els pacients amb VIH en estadi avançat, amb cèl·lules CD4 inferiors a 350 cèl·lules/mm³, presenten pitjors resultats clínics i major mortalitat. Al llarg d'aquest cas, s'aborden aspectes referents al maneig antibiòtic i farmacoterapèutic d'ambdues infeccions.

INTRODUCCIÓ

La verola del mico és una infecció vírica similar a la verola. Es va descriure per primera vegada en els anys 70 a la regió del Zaire (Àfrica). Des de llavors la verola del mico en humans ha continuat sent una malaltia predominantment localitzada en el continent africà, encara que s'han produït brots puntuals en altres regions, com el brot de 2003 en els Estats Units i, més recentment, el de 2022 a Europa i als Estats Units.

L'any 1979, l'OMS va declarar erradicada la verola després d'una intensa campanya de vacunació que

va finalitzar en els anys 70. La vacunació contra la verola ha demostrat proporcionar immunitat creuada contra altres virus del gènere *Orthopoxvirus*, incloent-hi el virus de la verola del mico, a causa de la seva similitud genètica i antigènica.

Durant el mes de maig del 2022 es va diagnosticar el primer cas de verola del mico del brot més recent al Regne Unit, en un viatger procedent de Nigèria. El juliol del 2022, l'OMS va declarar darrer brot com a emergència de salut pública d'importància internacional. S'han notificat aproximadament 85.000 infeccions en 110 països diferents, sent la transmissió predominantment sexual, afectant en grau més alt a homes que tenen relacions sexuals amb homes. Entre un 38% i 50% dels afectats per aquest brot eren portadors del virus del VIH. La majoria dels casos notificats es varen do-

La infecció per verola del mico és una malaltia vírica, que ha estat present en la nostra societat en els últims anys en forma de brots epidèmics

Alba Arderiu Formentí

Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària de l'Hospital del Mar de Barcelona.

Agustí Albalat Torres

Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària de l'Hospital del Mar de Barcelona.

Daniel Echeverria-Esnal

Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària de l'Hospital del Mar de Barcelona. Doctor en farmàcia.

Paraules clau:

Verola del mico
VIH

Antivirals
Antibioticoteràpia

El juliol del 2022, l'OMS va declarar darrer brot com a emergència de salut pública d'importància internacional. S'han notificat aproximadament 85.000 infeccions en 110 països diferents, sent la transmissió predominantment sexual

nar en persones amb recomptes de cèl·lules CD4 elevats i van presentar clínica i evolucions similars a persones no infectades pel VIH. No obstant això, la infecció per verola del mico va tenir una clínica més greu i una major mortalitat en aquells individus amb VIH avançat, definit com un recompte de cèl·lules CD4 inferior a 350 cèl·lules per mm³.

DESCRIPCIÓ DEL CAS

Es tracta d'un pacient de 29 anys diagnosticat de VIH l'any 2015 sense tractament antiretroviral (TAR) per decisió pròpia, sense altres antecedents clínics d'interès. El pacient va acudir al servei d'urgències del nostre centre, amb diagnòstic compatible amb infecció per verola del mico el 6 de juliol del 2022, confirmada posteriorment mitjançant una PCR, després de presentar clínica de proctàlgia de 10 dies d'evolució i úlceres genitals i perianals. El dia +20 després del diagnòstic, va tornar a consultar al servei d'urgències per em-

pitjorament del quadre de proctàlgia i sospita d'abscess perianal, moment en el qual es va iniciar el tractament antibiòtic empíric amb amoxicil·lina/àcid clavulànic 875/125 mg cada 8 hores. Posteriorment, després del creixement d'una soca d'*Escherichia coli* resistent a amoxicil·lina en un hemocultiu, es va modificar el tractament antibiòtic a ciprofloxacina 750 mg cada 12 hores.

El dia +27, el pacient va acudir al seu hospital de referència per evolució desfavorable de l'abscess perianal, malgrat el tractament amb ciprofloxacina, i l'aparició de noves lesions oculars. Durant el seu ingrés en aquest centre, es va decidir escalar el tractament antibiòtic a ceftriaxona 1g cada 24 hores en combinació amb clindamicina 600 mg cada 8 hores per via intravenosa. Posteriorment, després de l'aïllament d'una soca d'*E. coli* productora de β -lactamases d'espectre estès (BLEE), es va ajustar el tractament antibiòtic a ertapenem 1g cada 24h.

El dia +44, el pacient va ser trasllat al servei d'urgències del nostre centre amb el diagnòstic d'infecció disseminada per verola del mico, presentant afectació palpebral i sospita d'abscessos perianals. A l'arribada, el pacient no rebia tractament antibiòtic. Es va iniciar de manera immediata tractament empíric amb imipenem 1 g cada 8 hores i es va sol·licitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) l'inici del tractament amb tecovirimat 600 mg cada 12 hores durant 14 dies.

El dia +46 es va realitzar un estudi clínic detallat sobre la infecció per VIH, en el qual es va obtenir resultats que indicaven una càrrega viral de 825.000 còpies per mil·lilitre i un recompte de cèl·lules CD4 de 13 cèl·lules per mm³. Basant-nos en aquests resultats, es va procedir a la realització d'un genotipatge i d'un estudi de resistències, seguit

de l'inici de la teràpia antiretroviral (TAR) amb bictegravir 50 mg-emtricitabina 200 mg-tenofovir alafenamida fumarato (equivalent a 25 mg de tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) (Biktarvy®).

El dia +66, es va observar una evolució dicotòmica de les lesions de la verola del mico, les lesions més antigues s'havien transformat en crostes i s'evidenciaven noves lesions de caràcter exsudatiu en la mucosa oral, perianal i genital. Aquesta evolució es va relacionar amb una síndrome inflamatòria de reconstitució immunològica (SIRI) associat a l'inici del TAR. La hipòtesi del SIRI es va sustentar en la disminució significativa de la càrrega viral del VIH i un augment lleu en el nombre de cèl·lules CD4. L'enfocament terapèutic escollit va consistir a continuar el TAR i administrar corticoides.

Durant l'ingrés, es va considerar un empitjorament de les lesions cutànies, en particular de les oculars. Per manejar aquestes lesions, es van emprar col·liris i pomades oftàlmiques que contenien tant corticoides com antimicrobians. Tanmateix, a causa de la dificultat per controlar les lesions, es va considerar la possibilitat de sol·licitar a través de l'AEMPS l'ús de col·liri de trifluridina a l'1%. Finalment, no es va sol·licitar a causa de l'elevat estat de fragilitat del pacient.

Arran de l'empitjorament de les lesions cutànies i de l'estancament clínic del pacient, es va sol·licitar una segona tanda de 14 dies de tractament amb tecovirimat a l'AEMPS. Aquesta sol·licitud va ser denegada en una primera instància, per la qual cosa es va administrar una dosi de cidofovir amb probenecid el dia +83. No obstant això, en el dia +86 la sol·licitud va ser revisada i davant la gravetat del cas, es va aprovar el tractament amb tecovirimat 600 mg cada 12h durant 14 dies.

El dia +90, es va observar, durant

La infecció per verola del mico va tenir una clínica més greu i una major mortalitat en aquells individus amb VIH avançat

un control analític de seguiment rutinari, un augment en la càrrega viral del VIH juntament amb una disminució en el nombre de cèl·lules CD4, amb valors que van arribar fins a les 12 cèl·lules per mm³.

El dia +103, després de completar la segona tanda de tractament amb tecovirimat amb escàs èxit, el pacient continuava presentant una evolució desfavorable de les lesions, intolerància total a la via oral, dolor nocturn de difícil control i empitjorament en el camp de visió a causa de les lesions oftàlmiques. Com a conseqüència de l'empitjorament de les lesions intestinals va presentar una hemorràgia digestiva per perforació rectal, la qual va portar a la limitació de l'esforç terapèutic, prioritzant les mesures de confort, sent exitus letal el dia +106.

DISCUSSIÓ

La infecció per verola del mico en pacients amb VIH avançat requereix un seguiment estret i un abordatge farmacoterapèutic complex, per la qual cosa és necessari un equip multidisciplinari. Els pacients amb VIH avançat són més susceptibles a patir complicacions, com sobreinfeccions bacterianes, broncopneumònia, encefalitis, infeccions corneals i trastorns gastrointestinals, la qual cosa pot contribuir a una taxa de morta-

litat de fins al 10%. En aquest cas clínic, es presenten quatre aspectes importants a destacar: la reaparició de brots epidèmics d'una malaltia prèviament erradicada, el maneig antibiòtic de les lesions de la verola del mico, l'elecció de fàrmacs per al tractament de la verola del mico i la fallada virològica tant del TAR com del tecovirimat.

BROTS EPIDÈMICS D'UNA MALALTIA JA ERRADICADA

Un dels aspectes més rellevants del cas és el ressorgiment de malalties erradicades o l'aparició de noves malalties infeccioses, que és un fenomen multifactorial i complex. Malgrat l'èxit en l'erradicació de malalties infeccioses com la verola, la seva reaparició és una preocupació creixent a escala mundial.

La globalització, les migracions de persones i el canvi climàtic són alguns dels factors que poden contribuir a la ressurgència de malalties. La guerra, els conflictes i els desplaçaments de població també poden augmentar la transmissió de malalties infeccioses i dificultar el control i la prevenció d'aquestes. El canvi climàtic pot influir en la propagació de malalties infeccioses. L'augment de les temperatures i la variabilitat climàtica poden alterar els patrons de transmissió de malalties i afavorir la proliferació de vectors de malalties.

El control i el tractament de les malalties infeccioses són fonamentals per a prevenir la seva propagació i ressorgiment. Per a aconseguir això, és necessari implementar estratègies que abordin tant la identificació i el tractament de casos individuals com mesures preventives de salut pública, implementant aquestes mesures a tot el món, incloent-hi Àfrica i altres continents més desfavorits. Entre aquestes mesures s'engloben la promoció de mesures d'higiene personal i ambiental, la vigilància epidemiolò-

gica, la implementació de programes d'immunització i el monitoratge de la resistència antimicrobiana. La vacunació massiva i l'ús apropiat d'antibiòtics i antivirals són eines importants en la prevenció i control de malalties infeccioses, però també és crucial promoure mesures d'higiene i prevenció, com la rentada freqüent de mans, la protecció de les vies respiratòries i l'eliminació adequada de residus.

MANEIG ANTIBIÒTIC DE LES LESIONS DE LA INFECCIÓ PER VEROLA DEL MICO

Pel que fa al maneig antibiòtic de les lesions de la infecció per verola del mico, es va observar una resposta insuficient al tractament inicial amb ciprofloxacina per a l'abscess cutani. A causa de l'acció de concentració dependent de les fluoroquinolones i a la seva labilitat en exposar-se a medis àcids, la seva eficàcia antibiòtica es podria veure significativament reduïda. Aquest fet podria provocar un fracàs terapèutic i la selecció de soques resistents, com és el cas de betalactamases d'espectre estès (BLEE) i *Staphylococcus aureus* resistents a meticil·lina.

Posteriorment, es va administrar ceftriaxona en combinació amb clindamicina de manera empírica per a tractar l'abscess perianal, malgrat el tractament antibiòtic previ amb ciprofloxacina, la falta de drenatge de l'abscess i els factors de risc del pacient. En aquest cas, el tractament empíric va ser inadequat, ja que s'hauria d'haver sospitat de la presència de microorganismes productors de BLEE i abordar-los empíricament.

ELECCIÓ DE FÀRMACS PEL TRACTAMENT DE LA VEROLA DEL MICO

L'AEMPS va posar a la disposició dels hospitals l'opció de sol·licitar tractament antiviral amb tecovirimat durant 14 dies en pacients amb diagnòstic d'infecció per verola del mico

complicada amb els següents factors de risc: immunocompromesos, nens menors de 8 anys, embarassades i lactants, pacients amb patologies cutànies exfoliatives i dermatitis atòpica. Així mateix, es podia sol·licitar tractament antiviral amb col·liri de trifluridina a l'1% en pacients afectats amb lesions oftàlmiques derivades de la infecció per verola del mico. Aquests tractaments han demostrat activitat *in vitro* enfront de la verola del mico. No obstant això, no es disposaven d'estudis d'eficàcia *in vivo* que avallessin l'ús de tecovirimat i trifluridina en el moment en el qual va ingressar el pacient.

Una altra opció comercialitzada a Espanya per a altres indicacions és l'administració de cidofovir per via intravenosa. En tractar-se d'un fàrmac amb potencial nefrotoxicitat, es va administrar concomitantment amb probenecid per via oral, acompanyat

d'una correcta hidratació amb solució salina. Existeixen escassos estudis d'eficàcia en humans contra infeccions per *Orthopoxvirus*, cap d'ells va incloure pacients amb infecció per verola del mico.

FALLADA VIROLÒGICA

AL TAR I AL TECOVIRIMAT:

En el cas clínic descrit, es va observar un augment de la càrrega viral una vegada iniciat el TAR després de la negativització de la càrrega. Malgrat descartar resistències i problemes d'adherència, es va considerar que la baixa absorció oral del TAR a causa de les lesions en les microvellositats intestinals causades per la infecció per verola del mico era la hipòtesi més plausible pel fracàs virològic.

Respecte a la fallada virològica al tecovirimat, es van plantejar tres possibles teories. En primer lloc, la

falta d'estudis d'eficàcia d'aquest fàrmac en infeccions per verola del mico en humans. En segon lloc, la baixa barrera genètica del tecovirimat podria afavorir l'aparició de mutacions de resistència després de la primera tanda de tractament, el dia +44 després del diagnòstic. I, en tercer lloc, la sospita d'absorció oral erràtica deguda a les lesions intestinals que podria haver influït en el fracàs terapèutic. Cadascuna d'aquestes teories és plausible i no es pot descartar cap d'elles com a responsable de la fallada virològica.

CONCLUSIÓ

Aquest cas demostra la complexitat del maneig de les infeccions virals, així com la importància de l'equip multidisciplinari en l'optimització del tractament farmacològic. ■

Bibliografia

1. Titanji BK, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni PA. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jun 23;9(7):ofac310.
2. Frenois-Veyrat G, Gallardo F, Gorgé O, Marcheteau E, Ferraris O, Baidaliuk A, Favier AL, Enfroy C, Holy X, Lourenco J, Khoury R, Nolent F, Grosenbach DW, Hruby DE, Ferrier A, Iseni F, Simon-Lorieri E, Tournier JN. Tecovirimat is effective against human monkeypox virus *in vitro* at nanomolar concentrations. *Nat Microbiol*. 2022 Dec;7(12):1951-1955.
3. Hidrón, Alicia; González, Ángel. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. *Infec* 2012;16(3):51-58.
4. Mitjà O, Alemany A, Marks M, Lezama Mora JL, Rodríguez-Aldama JC, Torres Silva MS, Corral Herrera EA, Crabtree-Ramirez B, Blanco JL, Girometti N, Mazzotta V, Hazra A, Silva M, Montenegro-Idrogo JJ, Gebo K, Ghosh J, Peña Vázquez MF, Matos Prado E, Unigwe U, Villar-García J, Wald-Dickler N, Zucker J, Paredes R, Calmy A, Waters L, Galvan-Casas C, Walmsley S, Orkin CM; SHARE-NET writing group. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet*. 2023 Mar 18;401(10380):939-949.
5. Loffredo MR, Savini F, Bobone S, Casciaro B, Franzky H, Mangoni ML, Stella L. Inoculum effect of antimicrobial peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 May 25;118(21):e2014364118.
6. Núñez I, Valdés-Ferrer SI. Fulminant mpox as an AIDS-defining condition: useful or stigmatising? *Lancet*. 2023 Mar 18;401(10380):881-884.
7. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, Zumla A. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec;33(4):1027-1043.
8. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs*. 2022 Jun;82(9):957-963.
9. Isaacs, SN; Shenoy, ES. Treatment and prevention of mpox (monkeypox). *Uptodate*. 2013.
10. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Flegg P, Hardman A, Harper N, Jarvis R, Mawdsley S, McGivern M, Morgan D, Morris G, Nixon G, O'Connor C, Palmer R, Phin N, Price DA, Russell K, Said B, Schmid ML, Vivancos R, Walsh A, Welfare W, Wilburn J, Dunning J. Human-to-Human Transmission of Monkeypox Virus, United Kingdom, October 2018. *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr;26(4):782-785.
11. Wagner C, Saueremann R, Joukhadar C. Principles of antibiotic penetration into abscess fluid. *Pharmacology*. 2006;78(1):1-10.
12. Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 May;54(5):2010-6.

Actualització en el tractament de l'esclerosi múltiple

RESUM

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia neurodegenerativa, de curs crònic i etiologia autoimmunitària, que afecta principalment els adults joves, i representa una de les causes principals de discapacitat en aquest grup poblacional. La prevalença creixent de la malaltia, juntament amb l'impacte negatiu en la qualitat de vida de les persones afectades, han impulsat la recerca i l'aprovació de nous tractaments.

L'abordatge terapèutic variarà en funció de si es desitja tractar els brots, modificar el curs de la malaltia o bé pal·liar la simptomatologia. Actualment, es troben autoritzats a la Unió Europea diversos Fàrmacs Modificadors de la Malaltia (FAME), entre els quals es troben: agents immunomoduladors (interferons beta (IFN β) i acetat de glatiràmer), anticossos monoclonals (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab i ofatumumab) i agents immunosupressors i citotòxics (fingolimod, siponimod, ponesimod, ozanimod, teriflunomida, dimetilfumarat i cladribina).

La selecció entre els diferents FME dependrà de les característiques del pacient i les seves comorbiditats, la gravetat o activitat de la malaltia, el perfil de seguretat i l'accessibilitat del medicament.

En aquesta revisió s'abordaran els aspectes clau de la clínica i diagnòstic de la patologia, i es presentaran les diferents opcions terapèutiques, així com el seu posicionament actual.

EPIDEMIOLOGIA

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia crònica i d'origen autoimmunitària que provoca inflamació, desmielinització i neurodegeneració al sistema nerviós central (SNC).

Aquesta malaltia afecta aproximadament 2.8 milions de persones arreu del món, amb una prevalença de 35.9 casos per cada 100.000 habitants. Sol aparèixer entre els 20 i els 40 anys, sent més comuna en dones¹.

Es creu que factors ambientals com la deficiència de vitamina D, l'exposició solar, el tabaquisme, l'obesitat i certs virus com l'Epstein-Barr poden desencadenar una resposta immune anòmla en persones genèticament predisposades, conduint a la inflamació i degeneració de neurones i fibres nervioses².

L'EM és una de les principals causes de discapacitat neurològica en adults joves, i aproximadament la meitat dels pacients assoliran un nivell de discapacitat significativa després de 26 a 28 anys des de l'inici dels símptomes. En les formes primàries progressives de la malaltia, la discapacitat pot manifestar-se més aviat, entre 6 i 21 anys des de l'inici dels símptomes. Donat l'impacte negatiu en la qualitat de vida dels pacients i l'increment en la incidència de la malaltia, és necessari aprofundir en el coneixement de la patologia i adoptar un enfocament multidisciplinari per millorar els resultats clínics i de salut dels pacients.^{2,3,4}

Clara García Castiñeira

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

Carla Codina Jiménez

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

Gloria Cardona Peix

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

Clara Rodríguez González

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

Eva Terricabras Mas

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

Sandra García Xipell

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

Andrea Bocos Baelo

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

Carles Quiñones Ribas

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

Paraules clau:
Esclerosi múltiple
Farmacoteràpia
Teràpia biològica

MANIFESTACIONS CLÍNQUES

L'esclerosi múltiple (EM) es caracteritza per símptomes com la debilitat, l'espasticitat, els tremolors, els problemes de coordinació, els trastorns visuals i la fatiga. Hi ha dues formes principals de presentació de la malaltia:

- EM de curs en brots: Els brots són episodis de dèficit neurològic agut o lesions inflamatòries en el sistema nerviós central, amb una durada mínima de 24 hores, espaiats almenys 30 dies i sense febre o infecció. Aquesta forma d'EM és més comuna en dones en una proporció de 3:1.^{2,4} Es distingeixen dos subtipus: la síndrome clínica aïllada (CIS), que és la primera manifestació de la malaltia amb un únic símptoma, i l'esclerosi múltiple remitent recurrent (EMRR), que es caracteritza per brots seguits de períodes de recuperació i la presència de lesions disperses en l'espai i en el temps visualitzades en imatges de ressonància magnètica.
- EM de curs progressiu: Afecta per igual a tots dos sexes i sol aparèixer amb més freqüència després dels 40

anys. Es distingeixen l'esclerosi múltiple primària progressiva (EMPP), que es caracteritza per una progressió contínua de símptomes neurològics com la paraparèsia espàstica, i l'esclerosi múltiple secundària progressiva (EMSP), que es presenta amb una fase inicial de brots seguida d'un empitjorament progressiu.

DIAGNÒSTIC

Un diagnòstic precoç de l'EM és fonamental per iniciar un tractament adequat i millorar la qualitat de vida dels pacients, reduint la discapacitat i la progressió a formes més greus de la malaltia. Es tracta d'un diagnòstic diferencial d'exclusió, d'acord amb la simptomatologia clínica, reforçat per proves de neuroimatge i troballes bioquímiques.

- Estudi del líquid cefalorraquidi (LCR):
 - Detecció de bandes oligoclonals (BOC): presents en un 95% dels pacients. És el mètode més sensible i l'únic biomarcador de LCR validat en la pràctica clínica. L'absència de BOC té un alt valor predictiu

negatiu. En alguns pacients, s'han identificat BOC-IgM-LS (contra els lípids de mielina) que determinen un desenvolupament més ràpid i més agressiu de la malaltia.

- Índex d'IgG: no és una determinació específica de l'EM, però la comparació dels nivells d'IgG en sèrum i LCR pot orientar-nos sobre la possible síntesi intratecal d'IgG (Quocient IgG LCR/IgG sèrum >0.77).
- Cadenes lleugeres kappa i lambda: proporcionen informació addicional sobre la síntesi intratecal d'immunoglobulines.
- Neurofilaments en cadena lleugera (NfL): reflecteixen dany neuroaxonal (també elevats en Esclerosi Lateral Amiotròfica, Alzheimer o traumatisme cerebral). L'evidència científica actual ha demostrat que els nivells de NfL en LCR poden reflectir el dany causat per la inflamació (mesura de recaigudes o d'activitat de la malaltia) i actuar com a pronòstic de l'activitat de la malaltia en els anys següents.⁵
- Proteïna 1 semblant a quitinasa 3 (CHI3L1): la seva presència s'associa a la inflamació i activitat de l'EM, prediu la conversió de CIS a EM i l'aparició de brots i discapacitat.
- Ressonància Magnètica (RM): És una prova de neuroimatge no invasiva que permet obtenir imatges detallades del cervell i de la medul·la espinal, sent, per tant, la tècnica més sensible per a la detecció de lesions desmielinitzants. La RM és fonamental en el diagnòstic diferencial de la malaltia, ja que permet identificar altres possibles patologies de simptomatologia similar (tumors, infeccions...), detectar lesions característiques d'EM en cervell i medul·la espinal i avaluar la càrrega d'aquestes. No obstant això, és de vital importància també en el monitoratge i predicció de l'eficàcia dels nous fàrmacs modificadors de la malaltia (FAME).

Taula 1: Criteris diagnòstics d'EMMR (McDonald 2017)

Presentació clínica	Criteris addicionals necessaris
≥2 brots + Evidència clínica de ≥2 lesions o Evidència clínica objectiva d'una lesió amb evidència d'un brot en el passat	Cap
≥2 brots + Evidència clínica objectiva d'una lesió	Lesions que afecten al SNC disseminades en espai (DIS) demostrades per presència d'un nou brot en topografia diferent o per RM
Un brot + Evidència clínica objectiva de ≥2 lesions	Lesions que afecten al SNC disseminades en temps (DIT) demostrades per presència d'un nou brot o per RM o demostració de BOC en LCR
Un brot + evidència clínica objectiva d'una lesió	DIS demostrada per la presència d'un nou brot en una topografia diferent o per RM + DIT demostrada per presència d'un nou brot o per RM, o demostració de BOC en LCR
Criteris diagnòstics d'EMMR (McDonald 2017)	
Demostració de progressió de discapacitat durant 1 any, i almenys dos dels següents:	
1. Presència d'almenys 1 lesió hiperintensa en seqüències T2 en almenys una àrea característica d'EM (còrtico-juxtacortical, periventricular o infratentorial).	
2. Presència d'almenys 2 lesions medul·lars en seqüències T2	
3. Presència de BOC a LCR	

c. Criteris diagnòstics: El conjunt de criteris clínics, analítics i d'imatge necessaris per diagnosticar una EM es van estandarditzar per primera vegada per McDonald et al. el 2001, amb posteriors revisions, sent la versió vigent actualment la del 2017, que estableix els paràmetres detallats a la Taula 1.⁶

TRACTAMENT

L'abordatge terapèutic de l'EM és complex, ja que exigeix un plantejament multidisciplinari que combini intervencions farmacològiques i no farmacològiques. L'enfocament serà diferent en funció de si volem tractar els brots, modificar el curs de la malaltia o pal·liar la simptomatologia associada.

TRACTAMENT DELS BROTS I RECAIGUDES

El brot és la manifestació clínica distintiva de l'EMRR. Els símptomes solen ser referits pel pacient o bé observables objectivament (lesions inflamatòries agudes en el SNC, durant almenys 24 hores, en absència de febre o infecció).

Els brots solen afectar el nervi òptic, a la medul·la espinal o al tronc de l'encèfal, encara que també poden cursar amb simptomatologia més inespecífica, com fatiga o alteracions cognitives.

La seva durada s'estén aproximadament 2 setmanes a la màxima intensitat, remetent a les 2-4 setmanes.

Els objectius del tractament del brot són reduir la gravetat, accelerar la recuperació i reduir la discapacitat residual després del brot¹. La progressió del grau de discapacitat es pot mesurar amb l'escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

La resolució incompleta dels símptomes és la causa principal d'acumulació de discapacitat. El grau de recuperació del primer brot, juntament amb el temps transcorregut fins al segon, i el nombre total de brots durant els primers cinc anys, es consideren predictors forts d'aparició de discapacitat irreversible⁷.

Corticoides

Metilprednisolona (MP) a dosis altes: s'ha demostrat la seva eficàcia quan s'administra a dosi d'1 gram al dia (megabulus endovenós), durant 3-5 dies. D'acord amb els últims estudis, no sembla necessari administrar una pauta posterior descendent de prednisona oral, ja que no influeix en el grau de recuperació. Alternativament, es podria administrar MP per via oral (VO) a dosi d'1 g/dia, 3 dies, amb eficàcia demostrada en estudis de no inferioritat⁸. Aquesta presentació no es comercialitza a Espanya i les càpsules

s'han d'elaborar pels serveis de Farmàcia Hospitalària.

ACTH: en alguns països, s'utilitza per via intramuscular (IM) com a alternativa en pacients que no tolerin la MP endovenosa (EV)⁹.

Recanvi plasmàtic i immunosupressors

Quan no s'observa cap millora després d'un cicle de corticoides, en brots greus que no responguin a bolus de MP EV, es recomana plasmafèresi, realitzant un mínim de 7 sessions, alternes, cada 48 hores¹⁰.

TRACTAMENT MODIFICADOR DE LA MALALTIA

En els darrers anys, el tractament modificador de l'EM ha experimentat avanços molt significatius en relació amb l'abordatge de la malaltia, donada l'aparició de teràpies orals i múltiples fàrmacs que actuen en noves dianes terapèutiques.

L'objectiu del tractament amb FAME és la disminució en la taxa de brots, i la reducció de la progressió de la discapacitat i de l'aparició de lesions en RM¹. La gran majoria dels tractaments emprats són agents immunomoduladors, que podem classificar segons la seva via d'administració (Taula 2):

- **Teràpies plataforma injectables per via subcutània (SC) o intramuscular (IM):** interferons i acetat de glatiràmer. Van ser els primers FAME aprovats pel tractament de l'EM, però actualment es reserven pels pacients en els quals es prioritzi la seguretat per sobre de l'eficàcia.
- **Teràpies orals:** fumarats, moduladors del receptor d'esfingosina-1-fosfat (S1PR), teriflunomida, cladribina.
- **Infusió EV:** anticossos monoclonals, incloent-hi natalizumab, alemtuzumab i antiCD20. Seran d'elecció en pacients amb malaltia activa en els que prevalgui l'objectiu d'assolir una alta eficàcia.

Malgrat que molts pacients presenten simptomatologia similar, el seu pronòstic pot ser molt diferent, condicionant el grau

Taula 2. Tractaments immunomoduladors usats en EM (Eficàcia/Risc)

Classe	Categoria de risc	Eficàcia
Interferó-beta	Molt baix	Moderada
Acetat de glatiràmer	Molt baix	Moderada
Teriflunomida	Molt baix	Moderada en 1a línia, moderada-alta en 2a/3a línia
Dimetil fumarat	Baix	Alta en 1a línia, moderada en 2a/3a línia
Natalizumab	Baix	Molt alta
Moduladors S1PR	Intermedi	Alta
AntiCD20	Intermedi	Molt alta
Cladribina	Intermedi	Alta
Mitoxantrona	Alt	Molt alta
Alemtuzumab	Alt	Molt alta
HSCT	Alt	Molt alta

de discapacitat que desenvoluparan o la seva qualitat de vida. Recentment, s'han començat a definir factors de bon i mal pronòstic, que permetin adequar el tractament a les necessitats del pacient¹¹.

• **Factors de bon pronòstic:** pacient jove, amb poca simptomatologia clínica i sense relació amb el tronc del cervell, sistemes de la medul·la espinal o cerebel, inici de tractament precoç, NfL baixos, resolució completa del brot.

• **Factors de mal pronòstic:** edat avançada (>40 anys), sexe masculí, nivells baixos de Vitamina D (<50 nmol/L), debut en brot motor i recuperació incompleta, NfL elevats, apreciació de múltiples lesions a RM.

L'elecció del FAME es veurà condicionada per les indicacions autoritzades en fitxa tècnica, les resolucions de finançament i les característiques individuals de cada pacient, tenint en compte el grau d'activitat de la malaltia; una activitat elevada condicionarà l'ús de fàrmacs d'alta eficàcia en fases primerenques de la malaltia (Taula 3)¹².

En relació amb l'eficàcia dels FAME, malgrat no existir cap consens al voltant del monitoratge de la respos-

ta clínica, la comunitat científica coincideix en el fet que en aquells pacients que presentin activitat clínica i lesions visibles en RM, en els primers mesos posteriors a l'inici de la teràpia immunomoduladora, hi ha risc de recurrència i s'hauria de valorar un canvi de FAME.

La decisió d'èxit o fracàs terapèutic s'ha de prendre establint mesures clíniques i radiològiques a curt termini que prediguin la resposta del pacient en el futur. Fins i tot, el criteri d'elecció del FAME hauria de tenir en consideració els factors pronòstics, però també les preferències dels pacients: disgestacional, estil de vida, efectes secundaris...

TERÀPIES PLATAFORMA INJECTABLES

INTERFERÓ BETA

Citocina que modula la resposta immunitària. S'ha descrit l'aparició d'anticossos neutralitzants que poden limitar l'eficàcia clínica del tractament. Estan indicats en SCA i EMR. En EMSP, només s'ha aprovat l'ús d'interferons a dosis altes (INF1 β i INF1A SC en dosi de 44 mcg).

Tipus:

- INF β -1B SC: 250 mcg via SC en dies alterns.
- INF β -1A IM: 30 mcg setmanals. Per minimitzar els esdeveniments adversos (síntomes gripals, principalment), es recomana començar amb 7.5 mcg (setmana 1) i augmentar progressivament 7.5 mcg setmanalment, fins a arribar a la dosi de manteniment de 30 mcg/setmana.
- INF β -1A SC: inducció gradual fins a 22 mcg o 44 mcg, 3 dies/setmana. L'aparició d'anticossos neutralitzants no sembla que afecti la taxa de recaigudes.
- INF β -1A Pegilat: la pegilació augmenta l'estabilitat i redueix la freqüència d'administració, conservant l'eficàcia, la tolerabilitat i la seguretat. La dosi inicial és de 63 mcg per via SC el dia 1, 125 mcg el dia 14 i manteniment de 125 mcg/14 dies des del dia 28.

Efectes secundaris:

- Reaccions locals: eritema, induracions, lipodistròfia, necrosi cutània.
- Síntomes pseudogripals: desapareixen en 2-3 mesos.
- Alteració hepàtica asimptomàtica (37% dels casos). És més freqüent en els 3-6 mesos inicials i normalment es resol espontàniament.
- Alteracions hematològiques: anèmia, leucopènia.

ACETAT DE GLATIRÀMER

No es coneix amb exactitud el seu mecanisme d'acció (MA): exerceix un efecte antiinflamatori sobre les cèl·lules presentadores d'antigen. S'indica com a primera línia en SCA i EMR.

Dosi: 40 mg 3 cops/setmana (o 20 mg/dia)

Efectes secundaris:

- Reaccions locals en el lloc d'injecció (eritema, induracions, lipodistròfia...).
- Reacció transitòria postinjecció: dolor toràcic, rubor, dispnea, palpitations, ansietat).

Taula 3: Tractaments modificadors de la malaltia

Teràpies plataforma injectables	Teràpies orals	Anticossos monoclonals
Interferó beta	Fumarats	Natalizumab
	Dimetilfumarat	
	Diroximel Fumarat	
	Monometil Fumarat	
Acetat de glatiràmer	Claribina	Alemtuzumab
	Moduladors del S1PR	AntiCD20
	Fingolimod	Rituximab
	Siponimod	Ocrelizumab
	Ozanimod	Ofatumumab
	Ponesimod	Ublituximab
	Teriflunomida	
Altres teràpies		
Trasplantament autòleg de medul·la òssia (aHSCT)		

TERÀPIES ORALS

FUMARATS

Derivats de l'àcid fumàric, que es metabolitzen a monometil fumarat. Actuen amb un MA doble, inhibint les citocines proinflamàtories i reduint l'estrès oxidatiu per l'activació de la via de transcripció del factor nuclear. S'utilitzen com tractament oral per l'EMRR.

Esdeveniments adversos més freqüents:

- Síntomes gastrointestinals (es recomana l'administració amb els àpats)
- Fogots, enrogiment de la pell
- Elevació de transaminases i bilirubina
- Limfopènia: contraindicat en limfopènies severes (<500 limfòcits).

S'ha descrit l'aparició de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en alguns casos.

a. Dimetilfumarat: Dosi inicial: 120 mg/12 h. Després de 7 dies, augmentarem fins a dosi de manteniment de 240 mg/12 h.

b. Diroximel fumarat: bioequivalent de dimetilfumarat, amb perfil similar però menys esdeveniments adversos gastrointestinals. Dosi inicial: 231 mg/12 h. Després de 7 dies, augmentarem fins a manteniment: 462 mg/12 h.

CLADRIBINA

Agent antimetabòlit immunosupressor, indicat en EMR greu d'evolució ràpida o en pacients amb EMR activa malgrat un curs complet de tractament modificador de la malaltia. El perfil d'efectes secundaris és desfavorable: infeccions del tracte respiratori superior, cefalea, limfopènia, risc de tumors... Es contraindica en pacients amb malignitat o infeccions cròniques actives.

La dosi recomanada és de 3.5 mg/kg repartits en 2 anys. S'administra per VO, en dos cursos de tractament anuals de 1.75 mg/kg per any, cadascun dels quals es reparteix en cicles de 2 setmanes de durada, a l'inici del primer i del segon mes de l'any de tractament en curs.

MODULADORS DEL S1PR (RECEPTOR D'ESFINGOSINA 1-FOSFAT)

Aquest grup de fàrmacs, anàlegs de l'esfingosina, actuen en alguns dels 5 tipus de receptors d'S1P existents en el nostre organisme. Modulant aquests receptors s'altera la migració limfocitària, segrestant els limfòcits T en els nòduls limfàtics, reduint el nombre de limfòcits T autoreactius circulants, i evitant el seu pas a SNC.

A més, travessen la barrera hematoencefàlica (BHE), per la qual cosa actuen també sobre els receptors de les cèl·lules neurals, limitant la desmielinització i restaurant la funció neuronal.

a. Fingolimod

Indicat en EMR activa, a dosis habituals de 0.5 mg/dia per VO.

- Efectes secundaris:
- Cefalea, dolors musculars
- Elevació d'enzims hepàtics
- Tos, sinusitis
- Bradiarítmies, bloquejos auriculoventriculars: contraindicat en pacients amb antecedents recents (6 mesos previs a inici de tractament) de malalties cardiovasculars (CV) greus.
- Edemes maculars: en pacients diabètics, es recomana monitoratge i precaució a causa del risc incrementat d'edema macular
- Desenvolupament de tumors o infeccions oportunistes (VVZ, meningoencefalitis criptocòccica...) a causa de l'efecte immunomodulador i limfopènic.

Al llarg del tractament, s'han de monitorar la funció pulmonar i l'hepàtica, realitzar controls oftalmològics i vigilar l'aparició de signes d'infecció. La primera dosi s'ha d'administrar sota supervisió mèdica i s'ha de monitorar al pacient durant les 6 hores posteriors.

b. Siponimod

Modulador selectiu d'S1PR-1 i S1PR5, aprovat pel tractament d'ESMP activa, definida per brots o existència d'activitat inflamatòria¹³. Es tracta de l'únic fàrmac, juntament amb ocrelizumab, IFNβ-1B i IFNβ-1A a dosis altes, indicat específicament en EMSP.

Abans d'iniciar tractament, s'ha de realitzar un genotipat de CYP2C9, per ajustar la dosi en funció del genotip del pacient: es comença amb 0.25 mg/dia, i s'incrementa la dosi fins a 1 o 2 mg/dia segons el perfil farmacocinètic.

El perfil d'esdeveniments adversos és similar al del fingolimod, però donat el seu caràcter més selectiu, el risc d'esdeveniments adversos CV greus és més baix, i per tant no requereix administració en un entorn hospitalari. Estarà contraindicat en pacients amb antecedents CV, amb insuficiència hepàtica greu i en persones amb genotip CYP2C9 *3/*3 (causa elevació plasmàtica dels nivells de Siponimod).

c. Ozanimod

Selectiu sobre S1PR-1. El seu perfil d'efectes adversos és similar al de la resta dels fàrmacs moduladors selectius, motiu pel qual es contraindica en pacients amb antecedents d'afeccions cardiovasculars greus.

Dosi: 0.23 mg/dia (dies 1-4), 0.46 mg/dia (dies 5-7) i manteniment a 0.92 mg/dia.

d. Ponesimod

Amb un perfil de seguretat similar als anteriors s'administra iniciant amb dosi de 2 mg/dia incrementant progressivament fins a dosi de manteniment de 20 mg/dia.

TERIFLUNOMIDA

És un metabòlit primari de leflunomida (fàrmac utilitzat en el tractament d'artritis reumatoide i psoriàsica). Inhibeix la dihidroorotot deshidrogenasa, implicant la síntesi de pirimidines. D'aquesta manera, exerceix un efecte citostàtic sobre els limfòcits B i T en estat de proliferació.

Es fa servir per al tractament d'EMRR, per VO. La dosi habitual és de 14 mg/dia.

Els efectes adversos més comuns són molèsties gastrointestinals (diàrrea, nàusees), pèrdua de cabells, cefalea i elevació de transaminases. Menys sovint, poden donar-se reac-

cions potencialment greus, com mielosupressió, infeccions, augment de la tensió arterial o desenvolupament de malaltia pulmonar intersticial.

Donat el seu perfil d'esdeveniments adversos, està contraindicada en pacients amb disfunció hepàtica severa, o en tractament concomitant amb leflunomida. Si es desitja iniciar un tractament alternatiu, per exemple si la pacient es queda embarassada, s'ha de retirar el fàrmac de manera accelerada emprant colestiramina o carbó activat, fins a arribar a nivells de fàrmac en sang inferiors a 0.02 mg/L.

ANTICOSSOS MONOCLONALS

NATALIZUMAB

Anticòs monoclonal recombinant que inhibeix la interacció de la integrina alfa-4-beta-1 dels leucòcits mononuclears amb el seu receptor anàleg (VCAM1 – molècula d'adhesió de cèl·lules vasculars) present en la BHE. Està indicat com a tractament de 1a línia en formes greus i d'evolució ràpida d'EMRR, o en pacients que no responen a altres tractaments.

L'esdeveniment advers més greu és l'aparició de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) a causa del risc de reactivació del virus JC. Per això, els nivells d'anticossos anti-JC s'ha de monitorar cada 6 mesos en tots els pacients en tractament amb natalizumab. La incidència de LMP depèn del nivell d'anticossos, del tractament immunosupressor previ i de la durada de l'exposició a natalizumab.

Altres efectes secundaris de menor gravetat i més freqüents són reaccions infusionals, esgotament, malestar gastrointestinal i infeccions oportunistes, destacant la necrosi retinal aguda.

La dosi a administrar és de 300 mg EV cada 4 setmanes, tot i que es podria espaiar cada 6-8 setmanes sense pèrdua d'eficàcia.

ALEMTUZUMAB

És un anticòs humanitzat que actua contra l'antigen CD52, expressat en la superfície de LT i LB, i en menor grau

en cèl·lules NK (Natural killers), macròfags i monòcits, provocant la seva depleció. Està indicat en EMRR molt activa definida per criteris clínics o de neuroimatge. A causa del seu perfil de seguretat (es tracta d'un fàrmac sotmès a seguiment addicional), es considera 3a línia de tractament. (14, 15)

S'administra una dosi EV de 12 mg/dia, durant 5 dies, i es repeteix un altre cicle 12 mesos després, de 12 mg/dia, 3 dies.

Entre els seus efectes secundaris, destaca la incidència de reaccions infusionals en el 90% dels pacients tractats. També existeix el risc d'aparició de malalties autoimmunes com púrpura trombocitopènica idiopàtica (PTI), alteracions tiroïdals, infeccions o neutropènia.

Durant la teràpia, s'indica profilaxi oral per infeccions per virus de l'herpes simple (VHS), amb aciclovir 200 mg/12 hores, des de l'inici del cicle de tractament fins un mes després de la finalització. A més, s'ha de monitorar, almenys 2 anys posttractament, l'hemograma i les funcions renal, hepàtica i tiroïdal.

ANTICOSSOS MONOCLONALS ANTICD20

S'uneixen específicament a l'antigen CD20, una fosfoproteïna transmembrana expressada pels limfòcits pre-B i B madurs, provocant la seva depleció.

Dins d'aquest grup de fàrmacs, els efectes adversos més freqüents són reaccions infusionals, especialment en el 1r cicle de tractament, i l'aparició o reactivació d'infeccions latents, com a tuberculosi, hepatitis o VIH.

Per aquesta raó, s'ha de descartar l'existència d'infeccions actives o latents abans d'iniciar tractament. Els pacients amb VHB/VHC no haurien de començar tractament, i els afectats de tuberculosi latent s'haurien de tractar abans de l'inici. Addicionalment, els pacients amb serologies negatives per VVZ i xarampió haurien de rebre immunització, completant la vacunació 4 setmanes abans de l'inici del biològic.

Rituximab

Anticòs monoclonal quimèric murí/humà, per això el seu perfil d'immunogenicitat és superior al d'altres anticossos monoclonals humanitzats. S'utilitza fora d'indicació com a teràpia d'escalada en situacions especials d'absència de resposta a altres línies terapèutiques, o bé si concorren altres malalties autoimmunes, com artritis reumatoide o espondilitis anquilosant.¹

La posologia més emprada en EM és una dosi inicial de 2000 mg repartida en dues infusions de 1000 mg separades 15 dies. Cada 6-9 mesos, en funció del recompte de limfòcits CD19, s'administraran dosis de record de 500 o 1000 mg.

Ocrelizumab

Anticòs monoclonal humanitzat, per la qual cosa la seva taxa d'immunogenicitat serà inferior a la del rituximab. Compta amb aprovació específica pel tractament d'EMPP i EMRR.

La dosi és de 600 mg, repartits en 300 mg el dia 1 i el dia 15, i dosi de manteniment de 600 mg cada 6 mesos en administració única.

Ofatumumab

Anticòs monoclonal íntegrament humà, indicat en EMR amb malaltia activa, definida per criteris clínics o d'imatge. La gran diferència amb la resta d'anticossos monoclonals és que permet l'administració per via SC, reduint el risc de reaccions d'hipersensibilitat¹⁶.

La dosi administrada comença amb inducció de 20 mg els dies 1, 7 i 14, i en el dia 28 s'inicia el manteniment amb 20 mg cada 4 setmanes.

ALTRES TERÀPIES

TRASPLANTAMENT AUTÒLEG DE MEDULLA ÒSSIA (AHSCT)

El seu funcionament es basa en l'erradicació de les cèl·lules autoreactives del pacient, mitjançant un tracta-

ment immunosupressor de condicionament, i la posterior reconstitució d'un nou sistema immune, mitjançant la selecció de cèl·lules CD34+ o cèl·lules mare, tolerants als antígens que desencadenen la resposta immunitària.

És un tractament molt eficaç, però amb nombrosos riscos associats; per aquest motiu, actualment es recomana incloure pacients amb EMR altament activa, manifestada amb brots i activitat en la RM cerebral, amb una durada de la malaltia inferior a 5 anys i que hagin tingut una resposta subòptima als tractaments disponibles.

TRACTAMENT SIMPTOMÀTIC DE L'EM

Sovint, els pacients amb EM pateixen símptomes independents de l'evolució de la malaltia que repercuteixen negativament en la seva qualitat de vida i que requereixen un abordatge multidisciplinari. Ens centrarem en la teràpia farmacològica:

Espasticitat

El tractament precoç podria evitar l'aparició de deformitats. Conjuntament amb el tractament rehabilitador, s'han aprovat les següents teràpies:

- **Baclofèn oral:** inici gradual (5 mg/8 hores) fins a dosis màximes de 75-125 mg/dia, repartir en 3-4 preses.
- **Tizanidina:** dosi inicial de 2 mg/6-8 hores, increment gradual fins a assolir dosis de 12-24 mg/dia espaiats en 3-4 preses.
- **Benzodiazepines:** a dosis baixes per a evitar l'efecte sedant; s'utilitzen diazepam (10-20 mg/dia) i clonazepam (2-8 mg/dia).
- **Gabapentina:** 900-3600 mg/dia, pot millorar també el dolor que acompanya l'espasticitat.
- **Dantrolè:** 25-400 mg/dia. Indicada en pacients amb cadira de rodes que pateixen contraccions musculars importants.
- **Cannabinoïdes:** únic fàrmac antiespàstic que ha provat la seva eficàcia

en estudis específics en pacients amb EM. S'ha comercialitzat com un aerosol oral (Sativex®, 2.7 mg de THC/2.5 mg de CBD) que es polvoritza en la mucosa oral. La dosi, entre 4 i 10 inhalacions diàries espaiades almenys 15 minuts, s'ajusta segons resposta i tolerància, i la seva eficàcia s'ha d'avaluar després de 4 setmanes de tractament. No es recomana superar les 12 polvoritzacions/dia.

En pacients refractaris als tractaments anteriors, s'ha aprovat l'ús de teràpies intensives:

- **Baclofèn intratecal:** bomba subcutània implantada mitjançant un catèter intratecal en la zona lumbar, en pacients amb espasticitat greu sense resposta a tractaments previs.
- **Toxina botulínica:** en músculs seleccionats (espasticitat focal) a dosi de 100/200 UI per múscul. L'efecte pot perdurar fins a 3 mesos.
- **Cirurgia d'espasticitat:** tècniques neuroquirúrgiques o ortopèdiques. Es reserva com a darrera opció donat el seu caràcter agressiu i irreversible.
- **Estimulació neurògena transcutània elèctrica:** d'implantació recent i amb resultats variables.

Fatiga

Síntoma molt habitual que es pot accentuar per l'ús de fàrmacs com el baclofèn, les benzodiazepines, els interferons... S'ha demostrat l'eficàcia de l'exercici aeròbic com a tècnica de rehabilitació, juntament amb mitjans ortopèdics o la reducció de la temperatura corporal, pel control de la fatiga. No hi ha tractaments farmacològics que hagin demostrat ser efectius amb un grau d'evidència sòlid.

- **Amantadina:** 100-200 mg/dia. No s'ha d'administrar al vespre a causa del risc d'insomni.
- **Inhibidors de la recaptació de serotonina:** fluoxetina 20 mg/dia, paroxetina 20 mg/dia o sertralina 50 mg/dia.
- **Modafinil:** 200-400 mg.

Atàxia i tremolor

El tremolor acostuma a ser refractari al tractament farmacològic, i per això s'aconsella fisioteràpia postural o tractament quirúrgic (talamotomia, estimulació talàmica). Els medicaments disponibles han demostrat eficàcia limitada:

- **Propranolol:** dosi de 40-240 mg/dia, limitada per la possible aparició d'efectes depressors cardiovasculars.
- **Primidona:** 25-250 mg/dia en 2-3 preses. Redueix el tremolor però provoca sedació.
- **Benzodiazepines:** diazepam (5-15 mg/dia) i clonazepam (0.5-2 mg/dia).
- **Isoniacida:** benefici no provat en termes de reducció de l'incapacitat funcional, però sí en el tremolor, en dosi de 300-1200 mg/dia administrada concomitantment amb piridoxina (100 mg/dia).

Trastorn de la marxa

Es pot combinar la rehabilitació amb l'administració de fampridina, en cas d'estar indicat. És l'únic fàrmac autoritzat amb aquesta indicació, i actua bloquejant els canals de K⁺, evitant la pèrdua d'aquest ió en els nervis desmielinitzats, perllongant el potencial d'acció. Es fa servir en adults amb EM i EDSS entre 4 i 7.

La dosi recomanada és de 10 mg/12 hores per VO sense menjar. S'ha d'avaluar la resposta al cap de les 4 setmanes.

Dolor

No s'han dut a terme estudis aleatoritzats específics pel tractament del dolor en EM. Diferenciem dos tipus:

- **Dolor neuropàtic o primari:** causat per inflamació o desmielinització del SNC, com ocorre en la neuràlgia del trigemin i el Lhermitte. Es tracten amb carbamazepina, gabapentina o pregabalina, però si el dolor és refractari es pot considerar cirurgia.

- Dolor osteomuscular o secundari: controlat amb antiinflamatoris o fisioteràpia.

Cada vegada cobren més importància les tècniques no farmacològiques per a l'abordatge del dolor crònic en aquests pacients: actualment, s'estan avaluant diferents intervencions, com l'exercici aquàtic, el ioga, i més específicament, noves tècniques de neuromodulació (TENS, EMT).

Síntomes paroxístmics

Han d'evitar-se els desencadenants; en cas d'aparició, els tractaments recomanats són:

- Carbamazepina: 200 mg/dia repartits en 2 dosis, amb augment gradual fins a resposta eficaç i tolerada
- Oxcarbazepina: 600-900 mg/dia
- Gabapentina: 900-3600 mg/dia

NOVES PERSPECTIVES

Es proposen noves teràpies com a possibles incorporacions a les actuals línies de tractament. Pel que fa a l'abordatge dels brots, s'estan portant a terme assaigs de suplementació amb Vitamina D.

Per altra banda, s'estan investigant nous FAME que actuen tant en fases inicials d'inflamació com en etapes posteriors de progressió de la malaltia. En aquest sentit, una de les línies d'investigació més prometedora, actualment en assaigs clínics, la constitueixen els inhibidors de la tirosin kinasa de bruton (BTK), que actuen per un MA dual, intervenint tant en la inflamació com en l'evolució de l'EM.

CONCLUSIONS

L'arsenal terapèutic del qual es disposa actualment pel tractament

de l'EM és molt variat i continuarà incrementant en els anys vinents. En relació amb els tractaments existents, és necessari fer polítiques de posicionament dels diferents fàrmacs, valorant el balanç benefici-risc, l'eficàcia i les preferències del pacient. Són necessaris estudis que comparin les noves alternatives i que es realitzin en una població específica d'EM tenint en compte els factors pronòstics de la malaltia.

En conclusió, l'EM està experimentant avanços significatius en el camp terapèutic, amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida dels pacients. L'enfocament multidisciplinari, en el que el farmacèutic juga un paper crucial, permetrà la implementació de tractaments individualitzats. Amb el desenvolupament de noves opcions terapèutiques i l'optimització del maneig de la malaltia, el futur és prometedor. ■

Bibliografia

1. Societat Catalana de Neurologia. Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple [Internet]. 2021. Disponible a: <https://www.sneurologia.cat/wp-content/uploads/2021/03/Guia-Esclerosi-Multiple-Societat-Catalana-de-Neurologia-Societat-Catalana-de-Neurologia-2021.pdf>
2. Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD [Internet]. 2023. Disponible a: https://www.sen.es/pdf/2023/GuiaEsclerosis_2023web.pdf
3. García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: a systematic review. *Neurol (Engl Ed)* [Internet]. 2022; Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.02.004>
4. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1):43. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
5. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain* [Internet]. 2021;144(10):2954-63. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab241>
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018;17(2):162-73. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-4422\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-4422(17)30470-2)
7. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* [Internet]. 2003;126(Pt 4):770-82. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg081>
8. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPPOSE): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9997):974-81. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61137-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0)
9. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Shepherd DI, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* [Internet]. 1989;39(7):969-71. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.39.7.969>
10. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Doherty DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* [Internet]. 1999;46(6):878-86. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(199912\)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q)
11. Van Wijmeersch B, Hartung H-P, Vermersch P, Puggiatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N, et al. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:991291. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.991291>
12. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol* [Internet]. 2021;78(10):1197-204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2738>
13. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Ministerio de Sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Siponimod (Mayzent®) en Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva [Internet]. 2021. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_15-2021-Mayzent.pdf
14. European Medicines Agency. Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada [Internet]. 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis_en-0.pdf
15. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Ministerio de Sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®) [Internet]. 2015. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>
16. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(6):546-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917246>

“One Health” i Salut Planetària: més enllà de la Salut Pública

INTRODUCCIÓ

Als darrers anys, la salut de les poblacions humanes (la salut pública) ha estat superada per altres conceptes més globals, en el fet que la salut dels éssers humans s'interrelaciona amb la salut animal i la salut ambiental (“One Health”) i que no es pot deslliurar de la salut del planeta, del qual formem part (salut planetària). D'aquesta manera, la Salut Planetària englobaria la perspectiva “One Health”, que al seu torn englobaria l'aspecte “Salut Pública” (figura 1)¹. Tots tres criteris es poden definir d'una manera senzilla de la forma següent:

- La salut pública es defineix com el conjunt organitzat d'actuacions dels poders públics i de la societat, mitjançant la mobilització de recursos humans i materials, per a protegir i

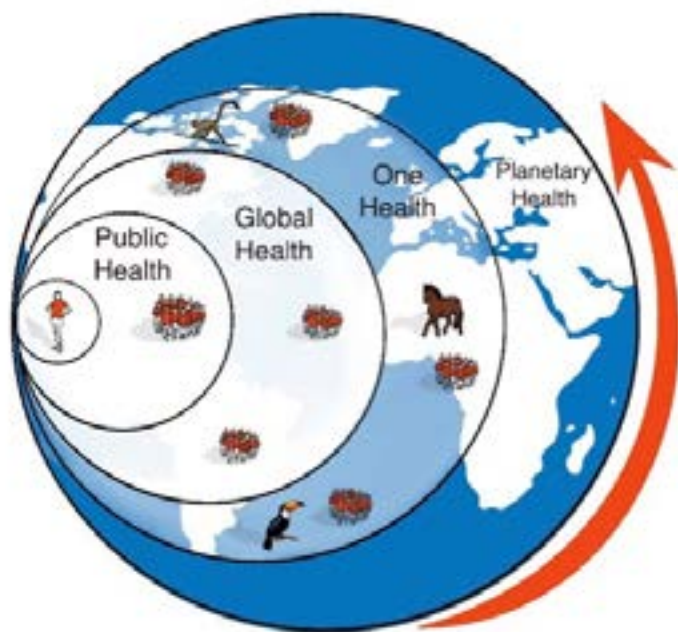
promoure la salut de les persones, prevenir la malaltia i tenir cura de la vigilància de la salut pública. La salut pública té en compte els factors estructurals, ambientals i els estils de vida com a determinants de la salut de les poblacions². A més a més, la salut global té en compte els factors socioeconòmics com a determinants de la salut de les poblacions¹.

- “One Health” es defineix com la *col·laboració de múltiples disciplines (metges, veterinaris, investigador, etc.) que treballen a l'àmbit local, nacional o mundial per assolir una salut òptima per als éssers humans, els animals i el medi ambient. D'aquesta manera, s'estableix una interrelació entre la salut humana, la salut animal i la salut ambiental*³ (figura 2).
- La salut planetària es defineix com assolir el màxim nivell de salut, be-

Fernando Parrilla Valero.

Farmacèutic. Doctor en Salut Pública.
Departament de Salut.

Figura 1. Relació entre “Salut Pública” “One Health” i “Salut Planetària”¹



Paraules clau:
One Health
Salut Planetària
Salut Pública
Catalunya.

nestar i equitat a tot el món respectant els límits dels sistemes naturals del planeta mitjançant la integració de diversos sistemes humans (polítics, econòmics i socials) que configuren el futur de la humanitat i els sistemes naturals de la Terra que defineixen els límits de la seguretat ambiental dins dels quals la humanitat pot prosperar.

La salut humana i la salut del planeta estan intrínsecament vinculades, i el futur de la nostra civilització depèn de la salut humana, de la conservació dels ecosistemes i de la bona administració dels recursos naturals⁴.

L'objectiu d'aquest treball és aprofundir en l'exposició dels conceptes "One Health" i "Salut Planetària" per intentar comprendre la seva influència sobre la salut humana i assenyalar els reptes del futur.

MÈTODES

Revisió dels documents fundacionals dels conceptes "One Health" i "Salut Planetària" mitjançant la base de dades Pudmed. A més a més, han estat revisades les pàgines web de l'OMS, del CDC, d'IS-Global, de l'UOC, i la revista *Farmacèutics*.

RESULTATS

ONE HEALTH

El setembre de 2004, a Nova York, la Societat de Conservació de la Vida Salvatge (WCS) i la Universitat Rockefeller varen celebrar un congrés d'experts en salut humana i animal, en què varen participar, entre d'altres, l'Organització Mundial de la Salut (OMS), l'Organització de les Nacions Unides per a l'Agricultura i l'alimentació (FAO) i l'Organització Mundial de Sanitat Animal (OIE), amb l'objectiu d'analitzar, des d'un punt de vista interdisciplinari, els riscos potencials de les malalties compartides entre els éssers humans i els animals (domèstics i salvatges), on va néixer el concepte "Un món, una salut" en la lluita integral, en un principi, contra les malalties zoonòtiques (malalties que es transmeten dels animals als éssers humans), respectant la integritat dels ecosistemes en benefici dels éssers humans, els animals domèstics i la biodiversitat global. Les conclusions d'aquest simposi es coneixen com els 12 principis de Manhattan, els quals són unes recomanacions per establir un enfocament més holístic per a prevenir malalties epidèmiques/epizoòtiques i mantenir la integritat dels ecosiste-

mes en benefici mutu dels humans, els animals i el medi ambient⁵ (quadre 1). A conseqüència de les reunions establertes al més alt nivell, el 2008 es va publicar el document "Marc estratègic per a la reducció dels riscos de les malalties infeccioses en la Interface entre animals, éssers humans i ecosistemes. Contribució a un món, una salut" on es pretenia aplicar el concepte "One World, One Health" per fer front a les malalties zoonòtiques emergents⁶.

La importància del concepte "One Health" en els darrers anys és definida pels canvis que s'han produït en les interaccions entre persones, animals, plantes i medi ambient. Tres són els fets destacables d'aquests canvis³:

a. El creixement de la població humana i la seva expansió a noves àrees geogràfiques. A conseqüència d'això, moltes persones viuen en un contacte molt estret amb animals salvatges i domèstics, augmentant les possibilitats que es produeixin malalties zoonòtiques (els animals i els éssers humans compartim prop de 300 malalties). Ja fa temps que se sap que tenir en consideració la sanitat animal és fonamental per al manteniment de la salut pública. Així, segons l'OIE, un 60% de les malalties

Figura 2. Àmbits professionals que participen en l'estratègia "One Health"



Font: Viquipèdia

Figura 3. Principals factors associats a "One Health"³



infeccioses humanes conegudes són d'origen animal (animals domèstics o salvatges). Passa el mateix amb el 75% dels agents patògens causants de malalties infeccioses emergents de l'ésser humà.

b. El planeta experimenta canvis climàtics i en l'ús que es fa de la terra que comporta desforestació i un augment de la ramaderia intensiva.

Aquests canvis en les condicions ambientals i els hàbitats poden també afavorir el pas de malalties dels animals a les persones. La ramaderia intensiva s'ha relacionat amb un impacte negatiu sobre el medi ambient i la seguretat humana global, ja que segons la FAO, la ramaderia genera més gasos causants de l'efecte hivernacle que el sector del transport. Aquesta ramaderia intensiva comporta desforestació, un elevat consum d'aigua i contaminació del sòl per mitjà de la femta (expulsió d'antibiòtics i altres residus) i de l'amoníac provinent dels pinsos que es consumeixen. A més, l'abús d'antibiòtics en animals i l'aparició de zoonosi representen un greu problema per a la salut humana. La desforestació té molts efectes negatius per al medi ambient. Un dels impactes més notoris és la pèrdua de l'hàbitat de milions d'espècies. Així, aquestes espècies busquen nous nínxols cada vegada més a prop de les persones, entren en

contacte amb ells i augmenten així el risc de zoonosi.

c. Moviment global de persones, animals i aliments. A conseqüència del creixement accelerat dels viatges internacionals en les últimes dècades, les malalties i els vectors de transmissió poden dispersar-se ràpidament a través de les fronteres a escala global. En un món cada vegada més interconnectat i interdependent, el brot d'una malaltia infecciosa en un país podria convertir-se de ple en una situació d'emergència sanitària alarmanant per al món sencer (per exemple, la COVID-19).

Els factors associats a "One health" són múltiples (figura 3) iguals que les possibles afectacions per la salut humana (figura 4). No obstant això, les àrees d'actuació que es consideren prioritàries des de la perspectiva One Health són les següents: el **control de les zoonosis**, la **innocuitat dels aliments** i la **lluita contra la resistència als antibiòtics**³.

SALUT PLANETÀRIA

La salut planetària com a disciplina científica té el seu origen en el document fundacional del 2015, desenvolupat per la revista Lancet i la Fundació Rockefeller. En salut planetària, cal tenir en compte quatre missatges clau⁴ (quadre 2). Per tal de garantir el futur de

la civilització humana sense posar en perill el futur del planeta s'han establert nou límits planetaris, dels quals el canvi climàtic i la integritat de la biosfera són considerats com els límits planetaris centrals. A la figura 5, l'àrea verda, és la zona operativa segura, l'àrea groga és la zona d'incertesa i d'increment del risc i l'àrea vermella és una zona d'alt risc. El límit planetari es troba entre la zona groga i la verda. Les àrees grises són processos pels quals no han estat quantificats els límits globals⁴.

En el document fundacional abans esmentat es fa referència als serveis de la Terra, que són aquells serveis que el planeta proporciona als éssers humans per a garantir la seva supervivència (taula 1) i que cal preservar⁴. Cal tenir en compte que el planeta Terra està en perill, no només per les accions humanes (antropogèniques) sinó també per les accions naturals. A la figura 6 es poden relacionar els determinants de "One Health" amb la Salut Planetària, en funció del seu origen, antropocè o natural⁷ (figura 6). D'aquesta manera es defineix una nova era, l'antropocè, com aquella època geològica en què les activitats humanes comencen a tenir un impacte global sobre els sistemes de la Terra, el començament de la qual encara està per definir. Altres conceptes a destacar són la resiliència i l'economia circular. La resiliència fa referència a la capacitat de qualsevol entitat (un individu, una comunitat, una organització o un sistema natural) per preparar-se per a les interrupcions, per recuperar-se dels xocs i les tensions, i per adaptar-se i créixer a una experiència rupturista. L'economia circular és un model econòmic que pretén reduir els costos i la dependència dels recursos naturals, impulsant el creixement i l'ocupació, la limitació dels residus i les emissions nocives al medi ambient, amb l'objectiu final de minimitzar els recursos que s'escapen del cercle perquè el sistema funcioni de manera òptima⁴.

En els darrers anys, la salut planetària, igual que va succeir amb la salut

Figura 4. Principals afectacions per a la salut humana des de la perspectiva "One Health"



pública, s'ha articulat com a disciplina científica i tot just ara es comença a incloure als plans d'estudis universitaris de les professions sanitàries, per fer possible els Objectius per al Desenvolupament Sostenible (ODS) del 2030, que estableixen la necessitat d'una Educació per al Desenvolupament Sostenible (EDS) per a mantenir la salut planetària.

En un futur immediat, l'EDS pretén capacitar als nous professionals sanitaris amb els coneixements, les habilitats i les actituds per poder resoldre de manera eficaç els reptes de la salut planetària, com per exemple les conseqüències sanitàries i els desplaçaments pel canvi climàtic; la protecció de les poblacions vulnerables; garantir la seguretat

de l'aigua i els aliments; controlar les malalties infeccioses, les catàstrofes naturals i els contaminants atmosfèrics; i protegir la salut mental⁸.

DISCUSSIÓ

El nou enfocament holístic de la salut humana des de la perspectiva "One Health" obliga a treballar en equips amb persones de diverses disciplines i de diverses institucions, la qual cosa obligarà a mantenir uns alts nivells de Comunicació, Coordinació i Col·laboració (les tres C) entre els agents implicats (figura 7). A Catalunya, la tasca d'impulsar i coordinar l'acció "One Health" en les polítiques públiques correspon a l'Agència de Salut Pública de Catalunya, que actualment està dissenyant l'estratègia perquè això sigui una realitat tan aviat com es pugui.

D'altra banda, a Catalunya, la formació dels professionals sanitaris en Salut Planetària és ja una realitat. Tot just al curs acadèmic 2022-2023 s'ha graduat la primera promoció del Màster interuniversitari de Salut Planetària, que organitzen la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), la Universitat Pompeu Fabra (UPF) i la institució IS-Global. El Pla d'estudi, d'un any de durada i 60 crèdits, està format per les assignatures següents: Salut planetària: la resposta als reptes de l'antropocè (5 crèdits); Enfocaments interdisciplinaris per a la recerca en salut planetària (5 crèdits); Governança global i multinivell en salut planetària (5 crèdits); Recursos hídrics i salut planetària (5 crèdits); Contaminació global i salut (5 crèdits); Urbanització i ciutats saludables i sostenibles (5 crèdits); Sistemes alimentaris sostenibles i alimentació saludable (5 crèdits); Canvi en els usos del sòl, pèrdua de biodiversitat i salut humana (5 crèdits); Recerca en salut planetària: des de les hipòtesis fins al protocol de recerca (4 crèdits); Canvi climàtic i salut (5 crèdits); Solucions integradores i canvis transformadors (5 crèdits); Treball final de màster (6 crèdits)⁹.

Figura 5. Els límits planetaris⁴

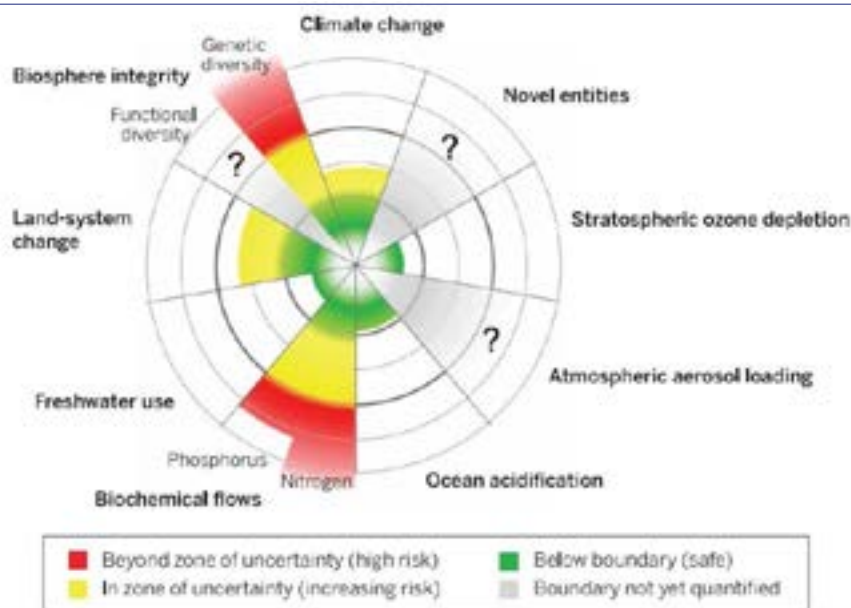


Figura 6. Els determinants de "One Health" al segle XXI i la Salut Planetària



A Espanya, el novembre de 2021, es va constituir la Plataforma One Health, xarxa integrada per un total de 53 organitzacions col·legials nacionals, associacions i fundacions de diferents àmbits i sectors, que garanteix la participació interdisciplinària i intersectorial

que requereix l'enfocament integral de la salut, d'acord amb el concepte "One Health". L'objectiu principal era contribuir a la coordinació i la interconnexió relacionades amb la salut humana, la salut animal i la salut del medi ambient per tal d'assolir els Objectius de Desen-

volupament Sostenible (ODS) d'acord amb les recomanacions de l'OMS, l'OIE, la FAO i el programa de les Nacions Unides per al Medi Ambient. La primera actuació de la fundació va ser presentar al·legacions des de la perspectiva "One Health" al Pla Estratègic de Salut i Medi Ambient, que garantia un abordatge integral des de la salut i el medi ambient, als reptes de futur del canvi climàtic i altres factors ambientals. El novembre de 2022, la plataforma ja estava integrada per més de 130 entitats i ha presentat al·legacions al projecte de Llei del Reial decret de Vigilància en Salut Pública, a l'avantprojecte de Llei de creació del centre estatal de salut pública, a l'avantprojecte de Llei de protecció, drets i benestar dels animals, al Pla Estratègic del Patrimoni Natural i de la Biodiversitat 2030, i al Pla Estratègic de zones humides 2030¹⁰.

A Espanya algunes entitats com la Societat Espanyola de Medicina de Família i Comunitària (semFYC) ha elaborat el document "Què fer i què no fer en Salut Planetària" amb diverses recomanacions: realitzar una dieta de proximitat per reduir els envasos de plàstic i els aliments ultraprocessats; la pràctica de l'activitat física a la natura; els desplaçaments a peu o en bicicleta; i la reducció del consum de medicaments, atès que provoquen una important empremta de carboni durant tota la cadena farmacèutica (des de la producció fins a la generació de residus)¹¹.

El sector farmacèutic es troba molt compromès amb la Plataforma One Health, ja que en formen part el Consell General de Farmacèutics; la Federació Nacional de Distribuïdors Farmacèutics (Fedifar); les patronals de la indústria farmacèutica innovadora (Farmaindústria), de biosimilars (Biosim) i de tecnologia sanitària (Fenin), la Societat Espanyola de Farmàcia Rural (Sefar), la Conferència Nacional de Degans de Farmàcia, l'Associació Espanyola de Farmacèutics de la Indústria (AEFI) i la indústria farmacèutica MSD¹².

Figura 7. Els fonaments de funcionament de "One Health"



Font: CDC

Quadre 1. Els dotze principis de Manhattan⁵

1. Reconèixer el vincle essencial entre la salut humana i la salut animal (domèstica i salvatge) amb l'amenaça que les malalties representen per a les persones, l'abastiment dels aliments i les conseqüències econòmiques amb relació a la biodiversitat, així com el manteniment i funcionament dels ecosistemes que tots necessitem.
2. Reconèixer que les decisions sobre l'ús de la terra i l'aigua afecten la salut. Les alteracions en la capacitat de recuperació dels ecosistemes i els canvis en els patrons d'aparició de la malaltia, així com exposar la nostra incapacitat quan no siguem capaços de reconèixer aquesta relació.
3. Incloure en les ciències de la salut relatives la vida silvestre com a component essencial de la prevenció, la vigilància, el seguiment, el control i la mitigació de les malalties a nivell mundial.
4. Reconèixer que els programes de salut humana poden contribuir en gran manera als esforços de conservació de les espècies.
5. Elaboració d'enfocaments adaptatius, holístics i prospectius per a la prevenció, vigilància, seguiment, control i mitigació de malalties emergents i re-emergents que tenen interconnexions entre diferents espècies.
6. Buscar oportunitats d'integració entre la conservació de la biodiversitat i les necessitats humanes (incloses les relacionades amb la sanitat ramadera) en el desenvolupament de solucions a les amenaces de malalties infeccioses.
7. Reduir la demanda i regular el comerç internacional d'animals salvatges vius i carn de caça, tant per protegir els animals salvatges com per reduir el risc de malalties amb relació patògen-hoste.
8. Restringir l'eliminació massiva d'espècies de vida silvestre en llibertat per al control de malalties, a només en situacions en què hi ha un consens científic multidisciplinari internacional que una població de vida salvatge suposa una amenaça urgent i important per a la salut humana, la seguretat alimentària o la salut de la vida silvestre.
9. Augmentar la inversió en infraestructures mundials de salut humana i animal d'acord amb la gravetat de les amenaces de malalties emergents i re-emergents. Establir, internacionalment, un sistema de vigilància global de la salut humana i animal, amb un intercanvi eficaç d'informació per tal de millorar la coordinació de les respostes entre els organismes governamentals i no governamentals, institucions de salut pública i animal, laboratoris farmacèutics i altres parts interessades.
10. Establir els mecanismes de col·laboració entre els governs, la població local i els sectors públic i privat per tal de fer front als reptes de la salut mundial i la conservació de la biodiversitat.
11. Proporcionar recursos i suport adequats a les xarxes mundials de vigilància de la salut de la vida silvestre, que intercanvien informació sanitària amb la salut pública i la sanitat animal, com a part dels sistemes d'alerta ràpida front l'amenaça de les malalties emergents i re-emergents.
12. Invertir en l'educació i la sensibilització de la població mundial en aquests aspectes, amb l'objectiu d'establir una consciència d'intervenció en la presa de decisions per augmentar el reconeixement per intentar comprendre millor les relacions entre la salut i la integritat dels ecosistemes, per tal de tenir èxit en la millora de les perspectives d'un planeta més saludable.

CONCLUSIONS

A Espanya, el concepte “One Health” s’està incorporant a les polítiques públiques amb les reformes legislatives. A Catalunya, s’ha engegat el procés per establir les bases de les polítiques públiques orientades cap al “One Health” i la Salut Planetària. Un cop entrin en funcionament aquests dos pilars, serà el moment d’enfrontar-nos amb garanties als nous reptes de la salut humana, la salut animal, la salut ambiental i la salut planetària, amb l’objectiu de donar compliment als ODS-2030. En aquest context, el sector farmacèutic està molt compromès i està dissenyant la seva pròpia estratègia.

Donat el context actual de greus problemes planetaris, com és el canvi climàtic, es considera imprescindible anar cap a un model de desenvolupament humà més saludable i sostenible si volem garantir la supervivència de l’espècie humana, ja que cal recordar que l’ésser humà forma part del Planeta Terra i que la salut dels animals, els humans i els ecosistemes està interrelacionada. ■

Quadre 2. Els quatre missatges clau de la Salut Planetària⁴

1. El concepte de salut planetària es basa en la comprensió que la salut humana i la civilització humana depenen de la gestió dels sistemes naturals. Tanmateix, els sistemes naturals s’estan degradant fins a cert punt sense precedents en la història de la humanitat.
2. Les amenaces ambientals per a la salut humana i la civilització humana es caracteritzen per la incertesa. Les nostres societats s’enfronten a perills clars i potents que requereixen accions urgents i transformadores per protegir les generacions presents i futures.
3. Els actuals sistemes de govern i organització del coneixement humà són insuficients per fer front a les amenaces a la salut del planeta. Fem una crida a millorar la governança per ajudar a la integració de polítiques socials, econòmiques i ambientals i per a la creació, síntesi i aplicació de coneixements interdisciplinaris per enfortir la salut planetària.
4. Les solucions estan a l’abast i s’han de basar en la redefinició de la prosperitat, posant l’accent en la millora de la qualitat de vida i la millora de la salut per a tothom, juntament amb el respecte a la integritat dels sistemes naturals. Cal que les societats abordin canvis ambientals mitjançant la promoció de patrons de consum sostenibles i equitatius, la reducció del creixement de la població i aprofitar el poder de la tecnologia per al canvi.

Taula 1. Els Serveis de La Terra⁴

SERVEIS DELS ECOSISTEMES		
Provisió de serveis	Regulació de serveis	Serveis culturals
Menjar	Regulació climàtica	Estètic
Aigua dolça	Regulació alimentària	Cultural
Fusta i teixits	Regulació sanitària	Recreatiu
Combustible	Regulació de l’aigua	Espiritual
Medicaments i substàncies químiques	Serveis de pol·linització	
	Prevenió de l’erosió	
	Regulació de la qualitat de l’aire	
SERVEIS DE SUPORT O SERVEIS D’HABITAT		
Manteniment de l’hàbitat		
Diversitat genètica		
Formació del sol		
Fotosíntesi o productivitat primària		

NOTA: Els serveis dels ecosistemes són els beneficis que proporcionen els ecosistemes que hi contribueixen a fer que la vida humana sigui possible i valgui la pena.

Bibliografia

1. Valvuen FJ. La salut planetària como respuesta integral de salud. A: La gestión importa. Salud y Sociedad. Avances en gestión clínica. Article publicat el 10 d’octubre de 2022. [accés el 20/06/2023]. Disponible a: <http://lagescioimporta.cat/arees/la-salut-planetaria-com-a-resposta-integral-de-salut/?lang=es>
2. Llei 18/2009, del 22 d’octubre de salut pública. DOGC número 5495, de 30 d’octubre de 2009.
3. Soto, S. One Health (una sola salut) o com assolir una salut òptima per a les persones, els animals i el planeta. A: Institut de Salut Global Barcelona (ISGlobal). Article publicat el 6 d’abril de 2021. [accés el 20/06/2023]. Disponible a: <https://www.isglobal.org/ca/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/one-health-una-sola-salut-o-como-lograr-a-la-vez-una-salud-optima-para-las-personas-los-animales-y-nuestro-planeta/90586/0>
4. Whitmee S, Haines A, Beyrer C, Boltz F, Capon AG, De Souza DB et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: Report of the Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health. The Lancet. 2015; 386: 1973-2028
5. One World, One Health Organization. Conference Summary One World, One Health: Building Interdisciplinary Bridges to Health in a Globalized World. 29 de setembre de 2004. [accés el 20/06/2023]. Disponible a: http://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh_sept04.html
6. Cique Moya, A. Un mundo, una salud. A: Boletín epidemiológico de las fuerzas armadas, 2015;22(257):1-7.
7. European Observatory on Health Systems and Policies. Drawing light from the pandemic: a new strategy for health and sustainable development—a review of the evidence. Copenhagen. Edited by professor Martin McKee, 2021. [accés el 20/06/2023]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345027/9789289051798-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Álvarez-García, C; López-Medina, IM; Sanz-Martos, S; Álvarez-Nieto, C. Salud planetaria: educación para una atención sanitaria sostenible. A: Educación Médica, 2021;22:352-57.
9. Màster universitari Online de Salut Planetària (interuniversitari: UOC, UPF). Disponible a: <https://www.uoc.edu/es/estudios/masters/master-universitario-salud-planetaria>
10. Gil Rodríguez, V. Los farmacéuticos reafirman su compromiso con la plataforma One Health (una Sola Salud). A: Farmaceuticos. 3 de novembre de 2020 [accés el 23/06/2023] Disponible a: <https://www.farmaceuticos.com/noticias/los-farmacéuticos-reafirman-su-compromiso-con-la-plataforma-one-health-una-sola-salud/>
11. Documentos semFYC, número 45. Qué hacer y no hacer en salud planetaria. Barcelona. Ed: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, 2022. 30p. [accés el 23/06/2022]. Disponible a: <https://www.semefyc.es/wp-content/uploads/2022/05/documento-45.pdf>
12. Cornejo, A. La farmacia se suma en masa a la causa “One Health”. A: El global [article de premsa] 3 de novembre de 2021 [accés el 23/06/2023]. Disponible a: <https://elglobal.es/farmacia/la-farmacia-se-suma-en-masa-a-la-causa-one-health/>

Intervencions dietètiques i d'estil de vida en l'abordatge de la simptomatologia vasomotora en la menopausa i postmenopausa des de l'oficina de farmàcia

RESUM

La menopausa és una etapa clau en la vida de la dona des de la perspectiva de la salut. La davallada d'estrògens que marca el final de la vida reproductiva natural, també comporta una sèrie de símptomes i condicions que poden afectar la salut física i mental de la dona. En la menopausa no és d'estranyar que la dona busqui alternatives no farmacològiques per intentar disminuir els molestos símptomes, com per exemple, els símptomes vasomotors (fogots i sudoració).

Les intervencions en estil de vida a través de l'alimentació i/o l'exercici físic per reduir la intensitat i freqüència dels molestos fogots estan guanyant popularitat entre el públic femení, però els professionals de la salut com ho són les i els farmacèutics, han de ser curiosos a l'hora de recomanar intervencions d'aquesta índole. Malgrat que trobem un ampli ventall d'intervencions en estil de vida recomanades popularment pels símptomes vasomotors, no totes estan sustentades en l'evidència científica segons les Guies de Pràctica Clínica (GPC). En aquest article es du a terme una cerca de les recomanacions d'aquelles intervencions d'estil de vida que apareixen a la literatura científica i a les GPC.

INTRODUCCIÓ

La menopausa es defineix com una etapa biològica de la vida d'una dona que es produeix quan deixa de menstruar i arriba al final de la seva vida reproductiva natural. Normalment, s'esdevé quan una dona no ha tingut la menstruació durant 12 mesos consecutius en aquelles que arriben a la menopausa de forma natural. Els canvis associats a la menopausa es produeixen quan els ovaris deixen de madurar els òvuls i de secretar estrògens i progesterona. L'edat de presentació de la menopausa natural es situa entre els 45 i 55 anys, sobretot als 50 anys¹.

Aquesta disminució d'estrògens comporta una varietat de símptomes tant en la transició menopàusica com en la postmenopausa, essent els símptomes vasomotors i vaginals els més comuns. Els fogots i la sudoració nocturna són els símptomes més habituals amb una prevalença d'entre el 50-82%, arribant inclús a un 87% si es tracta dels fogots². En la majoria de les dones, aquests símptomes es resolten entre els 6 mesos i els 5 anys. No obstant això, en el 25% dels casos poden persistir més de 5 anys i en un 10% de les dones inclús més de 10 anys¹.

Mireia Bosch Pujadas

Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Barcelona.

Andreu Prados Bo

Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona.
Vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona.

Montserrat Rabassa

Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Barcelona.

Paraules clau:

Menopausa
Fogots
Sudoració
Nutrició
Exercici físic

Les intervencions en estil de vida a través de l'alimentació i/o l'exercici físic per reduir la intensitat i freqüència dels fogots estan guanyant popularitat, però els professionals de la salut han de ser curosos a l'hora de recomanar intervencions d'aquesta índole.

Els símptomes vasomotors o fogots es descriuen com una sensació de calor, percebuda generalment a la part superior del tòrax, el coll i la cara, i que s'acompanya sovint de transpiració abundant. Encara que la seva freqüència i intensitat poden variar, el més comú és que durin menys de 5 minuts. La roba ajustada, les begudes calentes i l'estrès els poden desencadenar, però també es poden presentar durant el son, provocant insomni i empitjorant la qualitat del son de la dona¹⁻³.

La fisiologia de la simptomatologia vasomotora no està del tot identificada, però s'ha vist que la variable que té més rellevància són els canvis en les hormones reproductives, ja que el descens de l'estradiol (E2) i l'augment de l'hormona estimulant del fol·licle (FSH) són predictors consistents d'aquests símptomes⁴.

En general, els símptomes de la menopausa s'associen directament amb un deteriorament físic, mental i sexual i comporten una disminució de la qualitat de vida de la dona. Prova de la seva rellevància és que hi ha estudis que relacionen la simptomatologia vasomotora amb un augment de risc cardiovascular i una disminució de la salut òssia^{4,5}.

Alguns estudis sobre la reducció de

la simptomatologia de la menopausa s'han focalitzat en la teràpia hormonal substitutòria (THS). Però mentre que l'ús a curt termini de la THS en dones molt simptomàtiques pot aportar millores en els símptomes vasomotors, la seva eficàcia i seguretat a mitjà i llarg termini és controvertida⁶.

És per això que cada cop més hi ha un interès creixent cap a les intervencions d'estil de vida, com ho són l'exercici físic, l'alimentació i els complementos alimentosos, per reduir la simptomatologia vasomotora de la menopausa⁶. Les dones en aquesta etapa de la vida recorren sovint als tractaments no farmacològics i els més utilitzats són la fitoteràpia, la soja i els fitoestrògens, l'oli d'onagra, la relaxació i el ioga⁷.

El farmacèutic és un dels professionals de la salut de més fàcil accés per la pacient. **És important que el consell farmacèutic no només estigui basat en les expectatives i l'opinió del farmacèutic, sinó també amb els valors i preferències de la pacient, així com amb el maneig de l'evidència científica actual i rellevant.** En aquest sentit, segons l'Institut de Medicina dels Estats Units (*Institute of Medicine*, IOM), les **guies de pràctica clínica** (GPC) constitueixen una referència fonamental en la presa de decisions, tant de professionals de la salut com de pacients. Aquestes són un conjunt de recomanacions basades en una **revisió sistemàtica** de l'evidència i en l'avaluació dels **riscos i beneficis** de les diferents opcions, amb l'objectiu d'optimitzar l'atenció sanitària al pacient, reduir les variacions inapropiades a la pràctica, millorar la transició de la investigació a la pràctica i millorar la qualitat i la seguretat de l'atenció sanitària. Les GPC fomenten la presa de decisions efectives i segures, a través de recomanacions on es tenen en compte els beneficis i els riscos inherents de cada intervenció, els costos associats, així com les expectatives i experiències dels pacients⁸.

Les GPC es basen en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (<https://www.gradeworkinggroup.org/>), el qual avalua amb criteris objectius la qualitat de l'evidència i la força de les recomanacions. Actualment, organitzacions internacionals de referència com l'Organització Mundial de la Salut, la Col·laboració Cochrane o el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) utilitzen GRADE per realitzar les seves recomanacions⁹.

MATERIAL I MÈTODES

Per a dur a terme aquest article s'ha procedit a fer una cerca bibliogràfica sobre la prevenció i tractament de la simptomatologia vasomotora en la menopausa i postmenopausa. En una primera fase, s'ha realitzat una cerca de les GPC indexades a PubMed publicades en els darrers 5 anys (2018-2023), elaborades per societats científiques i que apareixen al portal web "*Guidelines International Library*" (Taula 1). Posteriorment, s'han cercat i identificat revisions sistemàtiques (amb metanàlisis o sense) addicionals per a completar les recomanacions, consultant la Base de Dades Cochrane de Revisions Sistemàtiques de la Biblioteca Cochrane i de nou PubMed. Només s'han inclòs les intervencions d'estil de vida i alimentació amb una certesa de l'evidència moderada, que significa que és probable que l'efecte real s'aproximi a l'efecte estimat en els estudis, però hi cap la possibilitat que sigui substancialment diferent.

RESULTATS

INTERVENCIONS DIETÈTIQUES I COMPLEMENTOS ALIMENTOSOS

Altres plantes medicinals i complementos alimentosos

Malgrat que alguns estudis aïllats han trobat que el llúpol, el pol·len, la sàlvia, l'herba de Sant Joan i l'alc...

den reduir la intensitat i freqüència dels fogots i la sudoració, les GPC i algunes revisions sistemàtiques conclouen que encara no existeix una evidència prou forta per recomanar-los de manera sistemàtica a la pràctica clínica¹³. Aquests tractaments alternatius poden tenir efectes farmacològics amb efectes adversos negatius i poden interaccionar amb altres plantes medicinals i medicaments que estigui prenent la dona menopàusica¹⁴.

- **Llúpol**

L'extracte de llúpol conté isoflavones de soja i podria ser eficaç per reduir el nombre de fogots així com altres símptomes de la menopausa¹⁵. Malgrat això, un estudi que va administrar extracte de llúpol a 67 dones no va mostrar diferències amb el grup placebo¹⁴.

- **Pol·len**

Els extractes de pol·len han mostrat eficàcia en la simptomatologia vasomotora en pacients de diversos assajos clínics, però encara no hi ha prou evidència per recomanar-lo de forma genèrica. A més, poden causar molèsties gastrointestinals i irritació a la gola¹⁵.

- **Sàlvia**

La sàlvia pot ser considerada un fitoestrògen tal com ho són les isoflavones. Un estudi aïllat va mostrar la seva eficàcia en la disminució de la severitat dels fogots en comparació amb el grup placebo, a més de millorar l'estrès i la qualitat del son de les participants. No obstant això, de moment encara no existeix prou evidència científica per a fer-ne una recomanació d'ús¹⁵.

- **Hipèric, pericó o herba de Sant Joan**

L'herba de Sant Joan s'està popularitzant com a tractament alternatiu per la depressió i podria tenir algun efecte beneficiós pels fogots de les pacients¹⁵. No obstant això, es desconeix quina dosi és la més apropiada, la persistència de l'efecte i la variació de la composició i potència

dels productes amb herba de Sant Joan. També cal tenir en compte que l'herba de Sant Joan pot interaccionar amb alguns medicaments com les estatines, el tamoxifè, la ciclosporina, els anticoagulants i els anti-convulsius^{3,16}.

- **Aloc**

L'alog és una planta que se sol utilitzar en el tractament de la síndrome premenstrual. En un estudi clínic es va observar que les dones tractades amb aloc presentaven una disminució de la disfunció vasomotora i l'ansietat¹⁵.

Moderar el consum de cafeïna

Malgrat que el te i el cafè en un principi es creia que podrien estar implicats en l'aparició de la simptomatologia vasomotora per la seva naturalesa vasoconstrictora i per la seva relació amb l'aparició d'ansietat, inquietud, nerviosisme o insomni, no hi ha prou evidència per associar-ne la ingesta amb la intensitat i freqüència dels fogots i la sudoració. Pel que fa el cafè o el te se'n recomanaria un consum moderat si ja es té l'hàbit de prendre'n, i per tal de no agreujar l'insomni es recomana aturar-ne la ingesta d'aliments rics en cafeïna 6 h abans d'anar a dormir, però no la seva eliminació de la dieta pels seus beneficis per la salut. Estudis recents han mostrat com el consum d'entre 2-5 tasses de cafè o té al dia està associat amb una reducció de la mortalitat, així com amb una reducció de la síndrome metabòlica, l'obesitat, la hipertensió, la diabetis mellitus tipus 2 i el risc cardiovascular^{17,18}.

Evitar l'alcohol

Estudis han mostrat que un consum moderat (1 beguda alcohòlica o menys al dia) i alt (3 begudes al dia) d'alcohol s'associa a una elevada prevalença de símptomes vasomotors, concretament la sudoració nocturna. Per tant, les dones en aquesta etapa, i en especial

Una dieta mediterrània amb més quantitat d'aliments a base de proteïna de soja, com el tofu, la farina de soja, la beguda de soja i la soja texturitzada, podria ser una bona eina per prevenir l'aparició de símptomes vasomotors en la menopausa.

aquelles que es troben en la transició menopàusica, haurien d'evitar consumir qualsevol mena de beguda alcohòlica¹⁹.

Seguir un patró de dieta mediterrània enriquida amb aliments a base de soja

Malgrat que no existeixen proves concloents que un canvi de patró dietètic ajudi a millorar els fogots i la sudoració en la menopausa, alguns estudis han mostrat una relació entre un major consum de verdures, cereals integrals i aliments no processats i una menor intensitat dels símptomes vasomotors. A més, els resultats d'aquests estudis mostren que, al contrari, les dietes riques en aliments ultraprocessats i greixos saturats estaven relacionades amb un augment de la simptomatologia vasomotora²⁰. Altres estudis han mostrat que una dieta suplementada amb farina de soja en comparació amb farina de blat en dones postmenopàusiques va reduir significativament els fogots, fet que recolza l'evidència moderada de les GPC en relació amb la incorporació de més aliments a base de soja a la dieta per reduir la simptomatologia vasomotora²¹.

Així doncs, una dieta mediterrània amb més quantitat d'aliments a base de proteïna de soja, com el tofu, la farina de soja, la beguda de soja i la soja texturitzada, podria ser una bona eina per prevenir l'aparició de símptomes vasomotors en la menopausa.

EXERCICI FÍSIC

PRACTICAR EXERCICI FÍSIC REGULAR

L'exercici físic aeròbic ha mostrat ser moderadament efectiu per la reducció dels símptomes vasomotors nocturns, especialment la sudoració¹. En paral·lel, societats científiques com *The Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* del Regne Unit o la *North American Menopause Society* recomanen a les dones practicar exercici aeròbic (com sortir a córrer, fer bicicleta, caminar lleuger, etc.) de forma regular com a tractament dels símptomes vasomotors, malgrat que encara fa falta més estudis per fer recomanacions més concretes²². És important no oblidar-se de l'exercici de força en aquesta etapa de la vida de la dona (treball de planxa amb el propi cos, exercicis amb gomes, ioga, pilates i aixecar pesos), ja que permet millorar la capacitat funcional²³.

PRACTICAR IOGA

El ioga està guanyant una popularitat creixent com a teràpia complementària per a la simptomatologia de la menopausa. Malgrat que encara falten estudis de més qualitat per poder recomanar el ioga per reduir la intensitat i freqüència dels fogots i la sudoració, practicar aquest esport pot aportar a la dona una sèrie de beneficis per la salut i, per tant, podria ser recomanable^{24,25}.

ALTRES INTERVENCIIONS D'ESTIL DE VIDA

EVITAR EL CONSUM DE TABAC

Diferents estudis han mostrat com el tabac pot ser un factor desencadenant dels fogots i la sudoració, que

Taula 1: Característiques de les guies de pràctica clínica utilitzades.

Títol de la guia	Entitat	Referència
Espanya		
Guía de práctica clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y la postmenopausia	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y la postmenopausia. Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y la postmenopausia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
Menoguía: productos naturales en la mujer madura	Asociación Española para el Estudio de la Menopausia	Navarro M. ^{2C} , Losa F, Beltrán E, Ortega M. ^{2T} , Carretero M. ^{2E} , Cañigual S, Bachiller I, Vila R, Alonso M. ^{2J} , López-Larramendi JL, Allué J, Martín M, Cornellana M. ^{2J} , Mendoza N, Castelo-Branco, C. Productos naturales en la mujer madura, MenoGuía AEEM. Primera edición 2022.
Menoguía: el ejercicio físico en la mujer durante la perimenopausia y postmenopausia		Mendoza N, de Teresa C, Cano A, Hita F, Lapotka M, Manonelles P, Martínez Amat A, Ocón O, Rodríguez Alcalá L, Vélez M, Llanea P, Sánchez Borrego R. El ejercicio físico en la mujer durante la perimenopausia y la posmenopausia. MenoGuía AEEM. Primera edición: junio 2016. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2016. ISBN: 978-84-943222-3-5
Menoguía: menopausia y obesidad		Comino Delgado R, Sánchez Borrego R, Frühbeck G, Jurado López A.R, Lubián López D.M, Llanea Coto P, Llanea Suárez C, Mendoza Huertas L, Navarro Moll C, Palacios Gil-Antuñano S, Salvador Rodríguez J, Sánchez Prieto M, Vázquez Martínez C, Ferrer Barriendos J, Parrilla Paricio J.J, Mendoza Ladrón de Guevara N. Menopausia y obesidad. MenoGuía AEEM. Primera edición: abril 2022. karma et col, s.l.u. Barcelona 2022. ISBN: 978-84-09-40503-9.
Anglaterra		
Menopause: diagnosis and management	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management [Internet] [London]: NICE; 2022 [updated 2019 Sept; cited 2023 May] [Clinical guideline [NG23]].
Canadà		
Menopause: Vasomotor Symptoms, Prescription Therapeutic Agents, Complementary and Alternative Medicine, Nutrition, and Lifestyle	The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada	Nese Yuksel BScPharm, PharmD , Debra Evaniuk MD, Lina Huang MDCM, Unjali Malhotra MD , Jennifer Blake MD, MSc, Wendy Wolfman MD, Michel Fortier MD, Guideline No. 422a: Menopause: Vasomotor Symptoms, Prescription Therapeutic Agents, Complementary and Alternative Medicine, Nutrition, and Lifestyle, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada [2021], doi: https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.08.003
Estats Units		
Management of Menopausal Symptoms	The American College of Obstetricians and Gynecologists	Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. Obstet Gynecol. 2015 Oct;126(4):859-876. doi: 10.1097/AOG.0000000000001058. PMID: 26348174; PMCID: PMC4594172.

Nota: Taula que reflecteix les GPC consultades per fer l'article.

en part s'explica perquè els metalls pesants que conté s'han descrit com a disruptors endocrins alterant així el balanç hormonal. Un estudi americà va trobar que les dones fumadores passives també presentaven més símptomes vasomotors²⁷. Per tant, evitar el consum de tabac pot ajudar a reduir els símptomes vasomotors a les dones durant el climateri, en l'etapa de perimenopausa i postmenopausa¹.

CONTROLAR EL PES I EVITAR L'OBESITAT

L'augment de pes també es caracteritza per un canvi de composició corporal, és a dir, pèrdua de massa muscular i acumulació de greix amb una redistribució del teixit adipós a la zona abdominal. De fet, s'ha observat que les dones en la postmenopausa presenten major adipositat central en comparació a les dones premenopàusiques²¹.

L'estudi observacional "*Study of Women's Health Across the Nation*

(SWAN)" va observar que l'augment de pes està associat amb la transició menopàusica i no tant amb l'edat, com estudis anteriors havien mostrat. Aquest mateix estudi dut a terme en més de 3.000 dones va trobar una associació entre tenir un índex de massa corporal (IMC) elevat i l'empitjorament dels símptomes vasomotors durant la transició menopàusica, però no necessàriament en la postmenopausa²⁶. Per tant, la pèrdua de pes i el control de l'obesitat és una bona estratègia per aconseguir una reducció de la simptomatologia vasomotora, a més de molts altres múltiples beneficis per a la salut integral de la dona^{16,21}.

TERÀPIA COGNITIVA-CONDUCTUAL

La salut mental de la dona en aquesta etapa no s'ha de menystenir i, malgrat que encara falten més estudis que relacionin la salut mental amb la intensitat de la simptomatologia va-

somotora, hi ha evidència científica emergent que afirma que la teràpia cognitiva-conductual podria ajudar a prevenir els fogots i la sudoració nocturna².

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Malgrat la popularització de les intervencions dirigides a la modificació d'hàbits en dones en la menopausa i postmenopausa amb simptomatologia vasomotora, no totes elles tenen prou evidència científica per recomanar-se des de l'oficina de farmàcia. Malgrat això, l'avaluació nutricional de la dona ofereix una oportunitat per promoure una menopausa saludable i una millora de la qualitat de vida present i futura. Gràcies a les recomanacions dietètic-nutricionals i d'exercici físic, els farmacèutics poden contribuir a reduir el risc de malalties cròniques associades a la menopausa, l'augment de pes i la millora dels nivells d'energia, a més d'abordar de forma directa i indirecta la simptomatologia vasomotora característica d'aquesta etapa.

Finalment, per donar suport a aquestes dones que acudeixen a l'oficina de farmàcia a la recerca de consell per mitigar els fogots i la sudoració nocturna, els hi podríem oferir les següents recomanacions:

1. En dones en la menopausa i postmenopausa, alguns complements alimentosos a base d'isoflavones (soja, trèvol vermell i concentrat de genisteïna) podrien ajudar a mitigar els símptomes vasomotors i millorar la qualitat de vida. La *Cimicifuga racemosa* podria ser útil per disminuir la freqüència i intensitat dels fogots. Altres plantes com el llúpol, el pol·len, la sàlvia, l'hipèric i l'alloc no han mostrat prou evidència científica per recomanar-se de manera rutinària des de l'oficina de farmàcia per tractar els fogots i la sudoració nocturna.

Taula 2: Tractaments no farmacològics amb evidència moderada a les GPC.

Tractament	Confiança resultats/certesa de l'evidència	Recomanació
Extracte d'isoflavones de trèvol vermell (<i>Trifolium</i>) i de soja (<i>Glycine max</i>)	Moderada	Una dosi de 80 mg/dia d'extracte d'isoflavones de trèvol vermell pot reduir la freqüència dels fogots i de sudoració nocturna després de 3 mesos de tractament ⁽¹⁾ . Possibles contraindicacions: les isoflavones de soja poden interaccionar amb els anticoagulants, no s'han d'administrar a dones amb tumors dependents d'hormones i a dones amb al·lèrgia a la soja i a altres lleguminoses. El trèvol vermell pot generar erupcions, dolor muscular o sagnat vaginal en algunes dones ⁽¹⁰⁾ . Tampoc s'ha d'administrar en dones que tenen pautada una THS ⁽¹⁾ .
Concentrat de genisteïna	Moderada	El tractament amb un concentrat de 54 mg/dia de genisteïna ha mostrat ser efectiu per reduir el nombre i la intensitat dels fogots al cap de 12 mesos ^(1,11) . Possibles contraindicacions: no s'ha d'administrar en dones amb tractament concomitant amb THS, tamoxifè, levotiroxina i anticoagulants ⁽¹⁾ .
Cimicifuga o cohosh negre	Moderada	Els preparats de 40 mg/dia de cimicifuga poden reduir la freqüència i la intensitat dels fogots i la sudoració nocturna quan s'administren durant 12-23 setmanes. Possibles contraindicacions: no s'ha d'administrar en aquelles dones amb malaltia hepàtica o en tractament amb fàrmacs hepatotòxics ⁽¹²⁾ .
Dieta enriquida amb soja	Baixa-Moderada	No especifica.

Nota: Tractaments no farmacològics que apareixen a les GPC consultades i amb una certesa de l'evidència moderada o baixa-moderada.

2. S'ha de tenir en compte que existeixen diferents formulacions de complementos alimentosos que poden tenir components que interactuïn amb fàrmacs, altres complementos alimentosos i plantes medicinals. Així doncs, el farmacèutic ha d'avaluar la seva idoneïtat a escala individual.
3. S'han d'evitar hàbits tòxics com l'alcohol i el tabac, especialment en aquells casos de dones que pateixen de sudoració nocturna.
4. S'ha d'evitar beure begudes amb cafeïna o estimulants 6 h abans d'anar a dormir per evitar l'insomni. Pel que fa a la supressió d'aquests aliments per fer front als símptomes vasomotors, no hi ha prou evidència per eliminar-los de la dieta. És inte-

ressant mantenir el consum moderat del cafè i el te dins d'una dieta saludable i gaudir dels seus efectes beneficiosos per a la salut.

5. Seguir un patró de dieta mediterrània enriquida amb aliments a base de soja podria ajudar a reduir la simptomatologia vasomotora de la dona. En paral·lel, es recomana començar una dieta saludable inclús en etapa de perimenopausa per reduir l'aparició de fogots i de sudoració nocturna.
6. L'exercici físic aeròbic i el ioga podrien ajudar a fer front a la simptomatologia vasomotora. Es recomana practicar-los de manera regular i combinats amb exercicis de força per augmentar la capacitat funcional

de la dona menopàusica i prevenir possibles malalties futures associades a aquesta etapa.

7. Es recomana arribar a la menopausa amb un pes saludable i un IMC normal per evitar l'aparició de símptomes vasomotors. Per tant, des de l'oficina de farmàcia podem ajudar a crear consciència de la necessitat d'un estil de vida saludable en aquelles dones majors de 40 anys.

AGRAÏMENTS

Montserrat Rabassa agraeix a la ajuda RYC2021-034349-I finançada per MCIN/AEI/10.13039/501100011033 i per la Unió Europea NextGenerationEU/PRTR. ■

Bibliografia

1. Suárez-Alemán C, Martín-López J, Molina-López T. Ministerios de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y postmenopausia. Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y la postmenopausia. Agencia Evaluación Tecnol Sanit Andalucía. 2017;1-164.
2. Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, Malhotra U, Blake J, Wolfman W, Fortier M. Guideline No. 422a: Menopause: Vasomotor Symptoms. Prescription Therapeutic Agents, Complementary and Alternative Medicine, Nutrition, and Lifestyle. J Obstet Gynaecol Can. 2021 Oct;43(10):1188-1204.e1.
3. Lumsden MA, Davies M, Sarri G; Guideline Development Group for Menopause: Diagnosis and Management (NICE Clinical Guideline No. 23). Diagnosis and Management of Menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. JAMA Intern Med. 2016 Aug 1;176(8):1205-6.
4. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. Climacteric. 2018;21(2):96-100.
5. Nappi RE, Simoncini T. Menopause transition: a golden age to prevent cardiovascular disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(3):135-7.
6. Carné X. Teràpia Hormonal Substitutòria En La Menopausa: Un Complex Perfil De Beneficis i Riscos. 2015;26:1-6.
7. Posadzki P, Ernst E. Prevalence of CAM use by UK climacteric women: A systematic review of surveys. Climacteric. 2013;16(1):3-7.
8. Field MJ, Lohr KN. Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use. National Academies Press (US); 1992.
9. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. 2013;66(7):719-25.
10. Eggertsen R, Andreasson Å, Andrén L. Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (Movina®) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin. Scand J Prim Health Care. 2007;25(3):154-9.
11. Chen LR, Chen KH. Utilization of isoflavones in soybeans for women with menopausal syndrome: An overview. Int J Mol Sci. 2021;22(6):1-23.
12. Romm A, Hardy ML, Mills S. Black Cohosh. Bot Med Women's Heal. 2009;523-7.
13. Kim MS, Lim HJ, Yang HJ, Lee MS, Shin BC, Ernst E. Ginseng for managing menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. J Ginseng Res. 2013;37(1):30-6.
14. Tablets MF. Herbal medicines for menopausal symptoms. Drug Ther Bull. 2009;47(1):2-6.
15. Navarro M^a C, Losa F, Beltrán E, Ortega M^a T, Carretero M^a E, Cañigueral S, Bachiller I, Vila R, Alonso M^a J, López-Larramendi JL, Allué J, Martín M, Cornellana M^a J, Mendoza N, Castelo-Branco C. Productos naturales en la mujer madura. MenoGuía AEEM. 1^a ed. Granada: Editorial Universidad de Granada; 2022.
16. Comino Delgado R, Sánchez Borrego R, Frühbeck G, Jurado López A.R, Lubián López D.M, Llanaez Coto P, Llanaez Suárez C, Mendoza Huertas L, Navarro Moll C, Palacios Gil-Antuñano S, Salvador Rodríguez J, Sánchez Prieto M, Vázquez Martínez C, Ferrer Barriendos J, Parrilla Paricio J.J, Mendoza Ladrón de Guevara N. Menopausia y obesidad. MenoGuía AEEM. 1^a ed. Barcelona: Novo Nordisk; 2022.
17. Van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, Caffeine, and Health. N Engl J Med. 2020;383(4):369-78.
18. Chieng D, Kistler PM. Coffee and tea on cardiovascular disease (CVD) prevention. Trends Cardiovasc Med. 2022;32(7):399-405.
19. Cho Y, Chang Y, Choi HR, Kang J, Kwon R, Lim GY, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Early-Onset Vasomotor Symptoms in Lean and Overweight Premenopausal Women. Nutrients. 2022;14(14):1-12.
20. Noll P, Campos C, Leone C, Zangirolami-Raimundo J, Noll M, Baracat EC, et al. Dietary intake and menopausal symptoms in postmenopausal women: a systematic review. Climacteric. 2021;24(2):128-38.
21. Barrea L, Pugliese G, Laudisio D, Colao A, Savastano S, Muscogiuri G. Mediterranean diet as medical prescription in menopausal women with obesity: a practical guide for nutritionists. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021;61(7):1201-11.
22. Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, MacArthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: A review. Maturitas. 2009;63(3):176-80.
23. Actividad física [Internet]. Suiza: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2022 [consultat 23 de Maig de 2023]; [Aproximadament 2 pantalles]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
24. Cramer H, Peng W, Lauche R. Yoga for menopausal symptoms—A systematic review and meta-analysis. Maturitas [Internet]. 2018;109(December 2017):13-25.
25. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11:1-43.
26. Santoro N, Sutton-Tyrrell K. The SWAN Song: Study of Women's Health Across the Nation's Recurring Themes. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38(3):417-23.
27. Tijerina A, Barrera Y, Solís-Pérez E, Salas R, Jasso JL, López V, et al. Nutritional Risk Factors Associated with Vasomotor Symptoms in Women Aged 40-65 Years. Nutrients. 2022;14(13):1-14.

Castanyer d'Índies (*Aesculus hippocastanum* L), a la insuficiència venosa

RESUM

Els extractes de les llavors i l'escorça del castanyer d'Índies (*Aesculus hippocastanum*) s'han utilitzat des de fa més de 40 anys per alleujar els símptomes d'insuficiència venosa crònica (IVC) lleu a moderada. Els extractes més estudiats són els de les llavors i l'Agència Europea de Medicaments informa que hi ha prou evidència clínica disponible per donar suport a l'ús, com a medicament ben establert, de formes farmacèutiques per a ús oral, que continguin extractes de les llavors que compleixin les especificacions de la Farmacopea Europea (EMA 2012). La indicació acceptada és el tractament de la IVC. Revisions posteriors han confirmat la seva eficàcia i seguretat i bona tolerància. L'ús tòpic de preparacions a base d'extractes de la llavor, així com el dels preparats de l'escorça, es basa únicament en la llarga tradició d'ús.

INTRODUCCIÓ

Dades publicades per la Societat Espanyola de Metges Generals i de Família (SEMG) (1) indiquen que la Insuficiència Venosa Crònica (IVC) és la malaltia vascular més freqüent al conjunt de la població espanyola amb una prevalença en dones del 64%, i en homes del 37%. La simptomatologia de la IVC varia segons el seu estadi des de la simple sensació de pesadesa o cames cansades en casos lleus, fins a picor, dolor, parestèsies i rampes. Els

pilars bàsics del seu tractament són la modificació de l'estil de vida, la teràpia compressiva i la teràpia amb venotònics i, si cal, fàrmacs indicats per combatre determinades complicacions associades a la malaltia¹.

Dins del grup dels venotònics, es troben **els extractes de les llavors i escorça del castanyer d'Índies** (*Aesculus hippocastanum* L), espècie vegetal esmentada ja a la Farmacopea Francesa de 1866²

Originari de la zona balcànica i la zona boscosa que s'estén entre Grècia, Albània i Macedònia del nord, va rebre el nom de castanyer d'Índies per una confusió amb un altre arbre de la família de les sapindàcies, l'*Aesculus* indica, originari de l'Índia. Actualment, s'ha naturalitzat a diferents zones geogràfiques i abunda a moltes parts d'Europa arribant a les zones septentrionals, així com als Estats Units i el Canadà.

L'ús com a venotònic del castanyer d'Índies ha estat documentat a Àustria des de 1961 per als símptomes de trastorns venosos com a cames pesades, pruija, dolor a les cames i, posteriorment, a altres països com Alemanya, Polònia, Espanya, Noruega, Suècia o Dinamarca, per al tractament de venes varicoses, hematomes i congestió venosa².

MÈTODE

Per elaborar aquest article s'ha fet una cerca a PubMed, Academia.edu, Google Scholar, Science direct

María José Alonso Osorio

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

Paraules clau:

Aesculus hippocastanum
Chronic venous insufficiency
Clinical studies
Reviews
Meta-analyses.

i ResearchGate, creuant les paraules: *Aesculus hippocastanum* semen, *Aesculus hippocastanum* cortex, aescin, pharmacological activities, clinical trials, safety i els operadors booleans and i or. També han sigut utilitzades com a font les monografies de l'EMA d'*Aesculus hippocastanum* semen i *Aesculus hippocastanum* cortex i els corresponents informes d'avaluació. S'han exclòs els articles dels quals només se'n podia obtenir el resum.

RESULTATS

DESCRIPCIÓ BREU DE LA PLANTA

El castanyer d'Índies és un arbre de gran envergadura pertanyent a la família de les sapindaceae i es coneix també com a fals castanyer per la gran similitud dels seus fruits amb els del castanyer comú (*Castanea sativa*), espècie vegetal de la família de les Fagaceae. Del tronc neixen nombroses branques amb fulles grans i oposades, de llarg pecíol, dividides en 5 o 7 folíols. Les flors són blanques i formen belles panícules piramidals. El fruit, la "castanya d'Índies", és una càpsula espinosa i dehiscent que s'obre a la maduresa en tres parts per alliberar 1 o 2 llavors contingudes a l'interior que presenten una pell de color marró fosc

amb la base clara. A diferència dels fruits del castanyer comú els del castanyer d'Índies no són comestibles, ja que resulten tòxics per a l'ésser humà³

PART UTILITZADA

S'utilitzen la llavor (Hippocastani semen) i l'escorça (Hippocastani cortex), i de forma tradicional la fulla (Hippocastani folium). La llavor és la droga vegetal principalment usada i sobre la qual s'ha publicat més literatura científica, especialment sobre el seu extracte sec i el component principal l'escina.

Segons la Farmacopea Europea la llavor de castanyer d'Índies madura, sencera o fragmentada i dessecada ha de contenir com a mínim un 1,5% de glucòsids triterpènics expressats com a protoescigenina, respecte a la droga seca⁴.

Així mateix la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) descriu l'extracte sec estandarditzat de llavor de castanyer d'Índies (Hippocastani seminis extractum siccum normatum), obtingut amb dissolvent hidroalcohòlic equivalent a etanol 40-80% V/V que conté entre 6,5-10% de saponòsid protoescigenina, respecte a la droga seca⁴. [El 2017, es van introduir a la Ph. Eur. nous criteris d'acceptació fent servir un mètode

més específic que l'anterior, per la qual cosa es va canviar l'estandardització, que anteriorment es calculava com a escina, a protoescigenina].

Segons l'informe d'avaluació de l'Agència Europea dels Medicaments (EMA) (5), l'escorça de castanyer d'Índies s'aconsegueix de les branques de 3-5 anys i la seva composició és complexa, destacant entre els seus components els derivats de la cumarina (fins a un 7%).

COMPOSICIÓ QUÍMICA

Els principals constituents de la llavor són els glucòsids triterpènics (saponòsids), basats en dues aglicones: protoescigenina i barringtogenol C, que difereixen només que el C-24 està hidroxilat a la protoescigenina. Entre aquests saponòsids **predomina l'escina** (fins a un 60%), barreja complexa de més de 30 saponines, els aglicons de les quals estan acil·lats amb àcid acètic a C-22 i amb àcid anigèlic o àcid tiglic a C-21 i els sucres (trisacàrids) solen unir-se a la posició C-3.^{2,6}. Altres components són proantocianidines, flavonoides (heteròsids de la quercetina i kempferol) i cumarines (esculina i fraxina).

Els components principals de l'escorça són glucòsids de cumarina

Imatge 1. Castanyer d'Índies. Imatge d'*Aesculus hippocastanum*.

Pixabay <https://pixabay.com/es/photos/aesculus-hippocastanum-855415/>



Imatge 2. Fruit del Castanyer d'Índies.

A Pixabay <https://pixabay.com/es/photos/casta%cb1o-de-indias-3684773/>



(esculina o esculòsid, glucòsid d'esculetina; fraxina o fraxòsid, glucòsid de fraxetina; i en petita quantitat escopolina o escopolotòsid, glucòsid de l'escopolatina); Conté, a més, (-)-epicatequina; elagitanins i àcid elàgic; tanins; flavonides (quercetrina i quercetina), esterols, traces d'escina i procianidina A2⁵.

ACTIVITAT FARMACOLÒGICA I MECANISMES D'ACCIÓ ESTUDIATS

Llavor

El component actiu més important de la llavor del castanyer d'Índies és l'escina, que, com s'ha indicat, és una barreja complexa de saponines. S'ha demostrat que l'escina de les llavors del castanyer d'Índies té propietats antiinflamàtores, antiinflatòries i venotòniques relacionades amb un efecte sobre la permeabilitat vascular.

Propietats antiinflamatòries i antiinflamàtores

Tant els extractes estandarditzats de la llavor com l'escina han mostrat en diversos estudis experimentals, *in vitro* i *in vivo*, propietats antiinflamatòries i antiinflamàtores; per les seves propietats reològiques exerceix un efecte venotònic i una acció vasoprotectora en disminuir la permeabilitat vascular i reduir tant el nombre com la mida dels porus de la membrana a les venes^{7,8}.

S'ha identificat que les hidrolases de glicosaminoglicans (elastasa, hialuronidasa, B-N-acetil-glucosarriinidasa, B-glucuronidasa i arilsulfatasa) estan augmentades en malalties venoses cròniques. L'extracte de la llavor del castanyer d'Índies estandarditzat en escina redueix la degradació enzimàtica lisosomal del teixit connectiu de la vena, enfortint les membranes lisosomals, de manera que en reduir la hidròlisi d'aquests proteoglicans de les parets capil·lars exerceix un efecte protector⁸.

Així mateix, s'ha mostrat que la reducció de la permeabilitat capil·lar disminueix la filtració de proteïnes de baix pes molecular, electròlits i aigua cap a l'interstici. El mecanisme d'acció exacte no es coneix, però s'ha vist que l'administració d'extracte de llavor del castanyer d'Índies augmenta la sensibilització als ions de calci, disminueix la permeabilitat dels vasos petits i millora l'activitat contràctil venosa, cosa que millora el to venós i té un efecte de segellat sobre la lesió. Com a resultat es produeix una disminució de l'edema i la inflamació^{6,9}.

La propietat antiinflamàtores de l'escina també es relaciona en part a la seva inhibició de la hipòxia i la reducció resultant del contingut d'ATP a les

Dins del grup dels venotònics, es troben els extractes de les llavors i escorça del castanyer d'Índies (*Aesculus hippocastanum* L.), espècie vegetal esmentada ja a la Farmacopea Francesa de 1866².

cèl·lules endotelials, alliberament de prostaglandines, antagonisme a la histamina i catabolisme reduït dels mucopolisacàrids tissulars contribueixen a la seva acció farmacològica^{6,9}. L'escina també redueix l'adherència i l'activació dels glòbuls blancs, el que inhibeix l'edema i protegeix els vasos⁹.

Acció antiinflamatòria

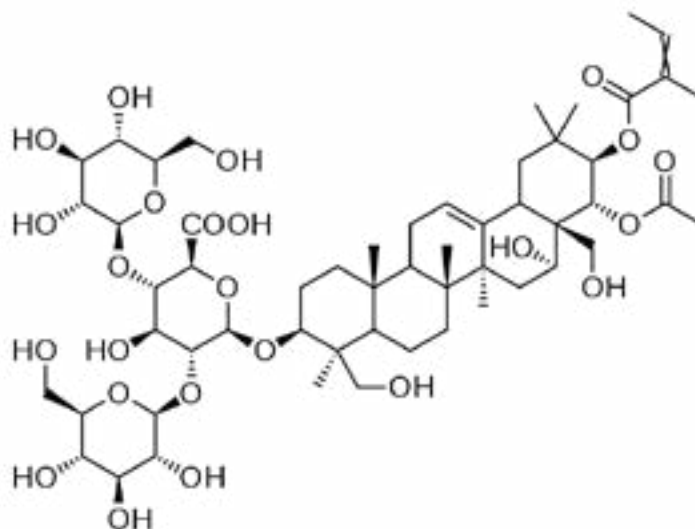
Encara que l'acció antiinflamatòria va en certa manera lligada a la seva acció antiinflamàtores, en el model animal s'ha demostrat que l'escina interfereix amb l'alliberament de mediadors inflamatoris en disminuir l'activació i l'adhesivitat dels leucòcits⁹. Així mateix, s'ha demostrat que té un efecte inhibitori so-

Imatge 3. Flors del Castanyer d'Índies. A Pixabay
<https://pixabay.com/es/photos/casta%3%b1a-casta%3%b1o-de-indias-3429865/>



Figura 1. Fórmula esquelètica de B-escina [escina].

By Fvasconcellos-Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4428061>



L'EMA aprova, l'ús oral com a medicament ben establert, de l'extracte sec de la llavor d'*Aesculus hippocasstanum*, al tractament de la IVC, amb inflamació de cames, sensació de pesadesa, dolor, cansament, picor, tensió i rampes als panxells.

bre les ciclooxigenases expressades tras inducció inflamatòria, inhibint de forma més selectiva la isoforma 2 de la ciclo-oxigenasa (COX-2) que la isoforma 1 (COX-1), sense efecte sobre l'enzima 15-lipo-oxigenasa, ni sobre la fosfolipasa A2. L'acció antiinflamatòria sembla també deguda a una inhibició de l'activació de neutròfils i a la seva capacitat d'inhibir selectivament l'acció de la hialuronidasa, enzim alliberat pels neutròfils en ser activats a les zones d'inflamació i que és responsable de la permeabilitat dels microvasos¹⁰.

Efecte venotònic

Estudis en model animal (gossos) i en venes safenes humanes, han mostrat que l'escina del castanyer d'Índies induïx un efecte vasopressor tant en venes normals com en IVC^{11,12}. Aquestes propietats venotòniques es vinculen a la seva capacitat per millorar la producció de prostaglandina F2, que és la prostaglandina que inhibeix el catabolisme dels mucopolisacàrids del teixit venós i millora la contractilitat venosa⁹. A l'estudi *in vitro* sobre venes safenes humanes, es va demostrar que la β -escina purificada va augmentar el to venós en un 10-20% a baixes concentracions que es correspondrien a una dosificació

oral raonable en humans¹².

Així mateix, l'escina ha mostrat, *in vivo* i *in vitro*, una acció antiradicalar, inhibint de forma dosi dependent la peroxidació lipídica enzimàtica i no enzimàtica¹¹

Escorça

Hi ha poca literatura sobre les propietats farmacològiques de l'extracte d'escorça de castanyer d'Índies i els extractes utilitzats en els experiments no estan ben caracteritzats. La principal activitat reivindicada per a l'escorça del castanyer d'Índies és la venotònica. Experiments *in vitro*, amb un extracte aquós van provocar la inhibició de l'alliberament d'elastasa pels neutròfils humans. L'efecte es va atribuir als elagitanins continguts a l'extracte aquós. Altres estudis *in vitro* sobre elagitanins van indicar efectes antitrombòtics, antiaterogènics i antiinflamatoris, encara que l'evidència directa de models animals i humans és escassa. L'àcid elàgic també va mostrar efectes protectors sobre els processos inflamatoris oxidatius vasculars al teixit endotelial⁵.

Una revisió de dades sobre l'escorça del castanyer d'Índies i els seus compostos¹³, recollida a l'informe d'avaluació de l'EMA⁵, refereix que les cumarines de l'escorça, l'esculina i la seva aglicona, i alguns dels seus flavonoides (rutòsid, xanturotòsid, quercetina) són capaços d'augmentar la resistència capil·lar. Així mateix, s'esmenta en aquesta revisió que l'esculina té una activitat antiinflamatòria i l'esculetina un efecte inhibidor de la 5-lipoxigenasa, cosa que podria explicar-ne els efectes antiinflamatoris.

INDICACIONS SEGONS LA CLÍNICA

Preparats a base de la llavor de castanyer d'Índies

Ús oral:

L'EMA aprova, l'ús oral com a medicament ben establert, de l'extracte sec de la llavor d'*Aesculus hippocasstanum* (solvent d'extracció etanol 40-80% V/V, estandarditzat per contenir

6.5-10% triterpens glucòsids, calculats com a protoaescigenina), al tractament de la IVC, amb inflamació de cames, sensació de pesadesa, dolor, cansament, picor, tensió i rampes als panxells¹⁴.

També aprova, com a medicament tradicional a base de plantes, preparats a base de diferents extractes secs i líquids de la llavor, per alleujar símptomes de malestar i pesadesa de cames relacionats amb alteracions circulatòries venoses menors¹⁴.

Dues revisions que recullen els resultats de diferents estudis clínics realitzats davant de placebo, mostren que extractes de castanyer d'Índies, estandarditzats en escina, van produir reduccions significatives en el volum de la cama o el turmell degudes a la disminució de l'edema de la cama que es va observar tant per mesurament de les circumferències de cames i turmells com per pletismografia^{7,8}.

Una anàlisi sistemàtica de la literatura, que va avaluar assajos clínics amb un total de 10.725 pacients, va mostrar beneficis en el volum de les cames, el turmell i la circumferència del panxell, l'edema, el dolor, la sensació de tensió, la inflamació, la fatiga/pesadesa a les cames, les rampes als panxells i la picor, davant de placebo⁸. La investigació va involucrar persones amb diagnòstic IVC i venes varicoses. Un estudi inclou la IVC i varius desenvolupades durant l'embaràs¹⁵.

S'informa també de l'avaluació, en pacients amb IVC, de l'efecte de l'extracte de castanyer d'Índies sobre la filtració capil·lar i el volum intravascular de la vena del membre inferior, observant-se una disminució de la filtració capil·lar significativa, mentre que la disminució en el volum intravascular va ser insignificant, fet que demostra que l'impacte de l'eficàcia es deu a la capacitat de l'extracte de castanyer d'Índies per reduir la permeabilitat capil·lar⁷.

A més, es van realitzar estudis que

van comparar l'efectivitat i la seguretat de l'ús de la teràpia de l'extracte sec de castanyer d'Índies amb la teràpia de compressió i amb la O-(β -hidroxietil)-rutòsids (HR), resultant en una eficàcia similar.^{7,8}

En els estudis es van fer servir dosis d'extractes estandarditzats de castanyer d'Índies equivalents a 100 mg d'escina per dia, generalment repartits en dues dosis. La durada dels estudis va oscil·lar entre 4 i 16 setmanes.

Els resultats dels estudis fets en persones que fan vols de llarga distància (en prevenció de l'anomenada síndrome de la classe turista) van demostrar davant de placebo un menor edema del peu tant en persones amb IVC com en persones sanes que van prendre extracte estandarditzat de castanyer d'Índies en dosi equivalent a 50 mg d'escina dues vegades al dia des de 10 dies abans del vol i fins a la finalització d'aquest, observant-se una disminució del volum vascular i la taxa de filtració a les persones amb IVC^{16, 17}.

Una revisió Cochrane anterior (2012)¹⁸, que va tenir per objectiu revisar l'eficàcia i la seguretat de l'extracte de llavor de castanyer d'Índies per via oral versus placebo o tractament de referència per al tractament de la IVC, va concloure que l'evidència presentada suggereix que l'extracte sec estandarditzat de llavors de castanyer d'Índies és un tractament a curt termini eficaç i segur per a IVC, encara que suggereix que es necessitarien assaigs clínics a llarg termini amb un nombre més gran de participants i com un complement del tractament de compressió.

Preparats d'ús tòpic:

L'EMA (14) també aprova, l'ús tradicional de formes semisòlides, per a aplicació tòpica, a base de diferents extractes secs i líquids de la llavor per a l'alleujament de símptomes de malestar i pesadesa de cames relacionats amb alteracions circulatòries venoses menors, i per a l'alleujament de símptomes relacionats amb les contusions

com a edema local i hematomes.

Aquestes indicacions es basen exclusivament en l'ús tradicional al llarg del temps. En ús cutani els productes no s'han de fer servir sobre la pell lesionada, al voltant dels ulls o sobre les membranes mucoses.

Preparats a base d'escorça de castanyer d'Índies:

L'EMA aprova l'ús dels preparats a base de pols de l'escorça d'*Aesculus hippocastanum* i l'extracte sec aquós (DER 7,0-8,5:1), com a medicament tradicional a base de plantes per a l'alleujament dels símptomes de malestar i pesadesa de cames relacionats amb alteracions circulatòries venoses menors i per alleugeriment simptomàtic de la picor i la cremor associats amb les hemorroides, després que un metge hagi descartat afeccions greus i per alleugeriment simptomàtic de la picor i la cremor associats amb les hemorroides, després que un metge hagi descartat afeccions greus¹⁹.

No s'han trobat estudis clínics o estudis de casos amb preparats unitaris amb escorça de castanyer d'Índies. L'eficàcia clínica de la preparació d'escorça d'*Aesculus hippocastanum* només es basa en l'ús tradicional.

Seguretat

Les dades preclíniques disponibles indiquen baixa toxicitat després de l'administració oral. No s'han fet proves adequades de toxicitat per a la reproducció, genotoxicitat i carcinogenicitat.

Tot i que els resultats de l'únic estudi que s'ha trobat publicat a 52 dones embarassades van mostrar que l'ús de l'extracte estandarditzat de castanyer d'Índies no va provocar efectes indesitjables^{2, 15}, es recomana precaució d'ús en l'embaràs i el seguiment mèdic, ja que caldria una investigació addicional²⁰. Alguns autors són de l'opinió que s'hauria d'evitar l'ús dels components actius aïllats⁷.

Les monografies d'EMA, per a la llavor i l'escorça del castanyer d'Ín-

Les monografies d'EMA, per a la llavor i l'escorça del castanyer d'Índies, no recullen interaccions amb altres medicaments; no obstant això, es recomana precaució en l'ús simultani amb altres medicaments d'activitat similar o oposada.

dies^{14, 19}, no recullen interaccions amb altres medicaments; no obstant això, es recomana precaució en l'ús simultani amb altres medicaments d'activitat similar o oposada⁷.

Quant a efectes secundaris, l'EMA indica que s'han informat molèsties gastrointestinals, mal de cap, vertigen, picor i reaccions al·lèrgiques amb freqüència desconeguda per a preparats a base de llavor¹⁴. No recull efectes secundaris reportats per a l'escorça¹⁹. En general, es considera que els preparats a base de castanyer d'Índies, després de més de 40 anys de recerca han demostrat que són molt ben tolerats, i són transitòries els malestars esporàdics, principalment gastrointestinals⁷.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Tenint en compte els resultats de la investigació experimental i els estudis en humans, els extractes estandarditzats de la llavor de castanyer d'Índies (*Aesculus hippocastanum*) han mostrat un efecte beneficiós en el tractament dels símptomes IVC, relacionat principalment amb la presència d'escina, que és el principal compost actiu de l'extracte. Nombrosos estudis *in vitro* i *in vivo* van investigar el mecanisme de l'activitat de l'extracte de cas-

tanyer de l'Índia i de l'escina, mostrant que està intervingut principalment pel seu efecte antiedema i antiinflamatori, la protecció dels vasos i la seva activitat venotònica. Aquests resultats s'han vist corroborats per una àmplia experiència clínica recollida en diverses revisions d'estudis publicats (enfrent de placebo i davant d'altres abordatges terapèutics, com la teràpia de compressió), que han demostrat l'eficàcia dels extractes de castanyer d'Índies, estandarditzats en escina, en el tractament de pacients amb IVC de lleu a moderada, mostrant-se beneficis en el volum de les cames, el turmell i circumferència del panxell, l'edema, el dolor, les sensacions de tensió, inflamació, fatiga/pesadesa a les cames, les rampes als panxells i la picor. A més a més, s'ha posat de manifest que són ben tolerats. També s'han assajat els beneficis que pot tenir en la prevenció de l'anomenada síndrome de la classe

turística en persones amb IVC i sense. Encara que un estudi en 52 dones embarassades va mostrar ser beneficis sense que s'observessin efectes indesitjables, a falta de més estudis és recomanable precaució i supervisió mèdica a les embarassades.

La Revisió Cochrane de Pittler et al. de 2012¹⁸ revela que els resultats de la revisió sistemàtica suggereixen que, en comparació amb el placebo i el tractament de referència, els extractes estandarditzats de castanyer d'Índies constitueixen una opció de tractament eficaç per a la IVC i que els esdeveniments adversos informats als assajos revisats van ser lleus i poc freqüents. Per això, els autors afirmen que segons les dades disponibles, la relació risc/benefici per al tractament a curt termini de la IVC és positiva, encara que serien convenients estudis amb major nombre de pacients i a més llarg termini.

Hi ha poca literatura de l'ús de preparats de castanyer d'Índies a la lactància. Consultada la web e-lactancia.org²¹, recull que, encara que no s'han trobat dades publicades sobre la seva excreció a la llet materna, atès que els seus principals actius, escina i esculina es consideren vasoprotectors desproveïts de toxicitat a dosis habituals, el consum oral moderat durant la lactància seria de molt baix risc, recomanant en preparacions tòpiques, no aplicar sobre el pit o netejar bé abans d'alletar.

Pel que fa a l'escorça del castanyer d'Índies, l'evidència es basa en el seu llarg ús tradicional, però pateix manca de literatura clínica sobre això. D'altra banda, l'ús de preparats d'escorça de castanyer d'Índies com a monocomponent és poc freqüent, presentant-se generalment en productes de combinació amb altres ingredients d'acció venotònica. ■

Bibliografia

- Maya Andrade, Roberto A; Perex Escanilla, Fernando. Insuficiencia Venosa Crónica en Atención Primaria: Manejo y derivación. SEMG. SANED Grupo [2017]
- European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., semen. Final - Revision 1. Amsterdam: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/638244/2018. Published: 23/4/2020.
- Oxford University Plants 400. Newmann V. Plant 177 *Aesculus hippocastanum* [internet]. 2023 [citado 23 de mayo 2023] disponible a <https://herbaria.plants.ox.ac.uk/bol/plants400/Profiles/AB/Aesculus>.
- European Pharmacopeia 9th ed. Horse-chestnut-Hippocastani semen. Council of Europe 01/2017:1830
- European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. Final - Revision 1. Amsterdam: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/596131/2022. Published: 27/3/2023.
- Cañigüeral, Salvador; Vanaclocha, Bernat. Monografía de Castaño de Indias [Internet]. fitoterapia.net. 2023 [citado 21 mayo 2023]. Disponible a: <https://www.fitoterapia.net/index.html>
- Dudek-Makuch, M., Studzińska-Sroka, E. Horse chestnut - efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. Rev. Bras. Farmacogn. 25, 533-541 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.05.009>
- Zampieron E. Horse chestnut (*aesculus hippocastanum*) for venous insufficiency. Int J Complement Alt Med. 2017;5(3):14-12.
- Steiner, M., & Hillemanns, H. G. (1990). Venostasin
- ment Alt Med. 2017;5(3):14-12.
- Aesculus hippocastanum* (Horse chestnut). Monograph. Altern Med Rev. 2009 Sep;14(3):278-83. PMID: 19803552.
- Bustamante Delgado S.E., Torres Castro R., Morales Segura M.A. Fitofármacos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Revista de Fitoterapia 2009; 9 (1): 35-51.
- Guillaume M, Padoleau F. Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. Arzneimittelforschung. 1994 Jan;44(1):25-35. PMID: 8135874.
- Annoni F, Mauri A, Marincola F, Resele LF. Veinotonic activity of escin on the human saphenous vein. Arzneimittelforschung. 1979;29(4):672-5. PMID: 582766.
- Bombardelli E, Morazzoni P and Griffini A. *Aesculus hippocastanum* L. Fitoterapia 1996; 67:483-511
- European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen. Final - Revision 1. Amsterdam: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/628242/2018. Published: 23/4/2020
- Dudek-Makuch M., EStudzińska-Sroka. Horse chestnut - efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. Revista Brasileira de Farmacognosia 25 (2015) 533-541
- Zampieron E. Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*) for venous insufficiency. Int J Complement Alt Med. 2017;5(3):14-12.
- Retard in the Management of Venous Problems during Pregnancy. Phlebology: The Journal of Venous Disease, 5(1), 41-44.
- Pauschinger, P., & Proktol, P. (1987). Klinisch experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Roßkastaniensamenextrakt auf die transkapilläre Filtration und das intravasale Volumen an Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz. Phlebotol Proktol, 16, 57-61.
- Marshall, M., Dormandy, J.A., 1987. Oedema of long-distance flights. Phlebology 2,123-124.
- PittlerMH, ErnstE. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD003230. DOI: 10.1002/14651858.CD003230.pub4.
- European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. Draft - Revision 1. Amsterdam: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/596130/2022. Published: 27/3/2023.
- Hess, Henry M. 23 - Herbs and Alternative Remedies, Editor(s): Donald R. Mattison, Clinical Pharmacology During Pregnancy, Academic Press, 2013, Pages 383-394, ISBN 9780123860071, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386007-1.00023-4>
- Castaño de indias. En e-lactancia.org. Recuperado 29 Mayo, 2023 a partir de <https://e-lactancia.org/breastfeeding/horse-chestnut/product/>

Stanislas Limousin (ARDENTES, 1831-PARÍS, 1887)

EL PERSONATGE

Nascut a Ardentes (Departament d'Indre), va fer els estudis secundaris a Châteauroux. Va morir a París on fou enterrat al cementiri Père Lachaise. Les seves aportacions en el camp de la farmacologia i la tecnologia farmacèutica, gràcies al seu ímpetu i esperit innovador, el van convertir en una figura molt destacada en el món de la Farmàcia i reconegut com a benefactor públic.

EL FARMACÈUTIC

Va obtenir el diploma en Farmàcia a París, on es va establir a la rue Blanche (1856). A la seva mort, l'oficina passà a mans del seu gendre, Bocquillon-Limousin. Col·laborà amb Demarquay (*Casa Municipal de Salud*) i va treballar a l'Hospital de la Pitié-Salpêtrière (1856). Fou president de la Societat de Terapèutica i de la Medicina Pràctica de París i membre de diferents institucions com les societats de Química Francesa d'Higiene, de Farmàcia de Viena, Torí i Madrid. Fou nomenat membre Cavaller de la Legió d'Honor.

LA INNOVACIÓ

Va dissenyar un aparell que facilitava l'administració d'oxigen i en millorava la puresa, que va representar un gran avenç en aquesta terapèutica i l'èxit fou tal que va instal·lar una sala d'inhalació propera a la seva oficina, a la vegada que va proposar un instrument de mesura per establir la quantitat subministrada. L'equipament fou emprat en l'expedició del globus aerostàtic Zenith (1874). Així mateix, va millorar de forma considerable estris com les pipetes i el comptagotes (va establir una correspondència gotes-pes). Però sobretot, va destacar per idear les càpsules amilàcies (o catxets), amb invenció d'un aparell per a la seva preparació (*"Cacheteur Limousin"*) i les ampolles per a injeccions hipodèrmiques (*"Une industrie nouvelle s'est donc peu à peu créée, dont le point de départ est la petite ampoule de Limousin"*), que permetien l'administració de productes estèrils i molt més segurs.



Ambdues representaren una veritable revolució dins l'àmbit de la Tecnologia farmacèutica.

Quant a la terapèutica, va establir indicacions per a les pólvores de Goa (*Andira araroba*), l'hidrat de cloral en càpsules o dragees o el cotó iodat.

El 1878 va publicar la seva obra *"Contributions à la pharmacie et à la thérapeutique"*, recopilació de totes les seves contribucions científiques. ■

PER SABER-NE MÉS

María Huertas García Atienza, M.H. (2018-19) Stanislas Limousin y su contribución a la Ciencia Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

<https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/92283/Garc%C3%ADa%20Atienza%2C%20Mar%C3%ADa%20Huertas.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Josep Boatella Riera. Farmacèutic.

Jacint Pifarré Subiranas (CERVERA, ? - BARCELONA, 1929)

EL PERSONATGE

Natural de Cervera, fill de José Pifarré, farmacèutic establert a Lleida, casà amb Maria Ribera. Fruit del matrimoni, nasqueren dos fills, Carles i Josep Maria (que també estudià Farmàcia, llicenciat el 1925). D'ideologia catalanista, militant del partit Centre Nacionalista Republicà, formant part d'una Junta directiva de districte.

EL FARMACÈUTIC

Es llicencià en Farmàcia l'any 1905. Mostrà una gran vocació per la Farmàcia i dedicació pel col·lectiu farmacèutic. En aquest sentit, ja el 1901 formava part de la Junta de "Dependientes de Farmacia de Cataluña". El 1914 consta que ja tenia una oficina al c/Rosal 35 de Barcelona. El 1916, formà part com a vocal de la Junta de la "Unión de farmacéuticos especialistas". S'implicà de forma molt intensa en la vida col·legial, formant part de les Juntes de 1916 (President Narciso Vergés), 1918 (Juan B. Morató) com a vocal i del 1924 (José Pla Vila) com a tresorer.

LA INNOVACIÓ

El 1910 fou un any especialment important per a ressaltar la seva faceta

innovadora. Aquest any apareix a la premsa una notícia en la que es destaca la introducció en la seva oficina d'una màquina registradora elèctrica marca "National" (patentada el 1906 per Charles F. Kettering i un mecenes i fundador del Sloan-Kettering Institute) en l'administració del negoci ("hemos oído expresarse con suma satisfacción acerca de tan sano y cómodo sistema de administrar"). Però sens dubte, és rellevant la seva patent d'invenió (nº 48632), amb el títol "Un sistema de botiquín de accidentes", sol·licitada aquest mateix any. En una exposició virtual de la Oficina Española de Patentes y Marcas, es comenta al respecte: "El farmacéutico barcelonés Jacinto Pifarré Subiranas patentó un botiquín de emergencia en el que las materias, instrumentos y envases se encontraban señalados con números bien visibles para que la atención sobre el accidentado fuese mucho más pronta, eficaz y sin equivocaciones". ■

PER SABER-NE MÉS

OEPM (*portal web històric*)



Josep Boatella Riera. Farmacèutic.



cofb.org