



Foto: Marta Pons

ANÀLISIS CLÍNIQUES

**Diagnòstic diferencial
de la síndrome polidípsia
poliúria. Copeptina com
a nou biomarcador**

Pàgina 4

CASOS CLÍNICS

**Un
Parkinson
maligne**

Pàgina 9

SALUT PÚBLICA

**Noves formes de
consum de tabac i
nicotina per atreure
adolescents i joves**

Pàgina 43

Editorial

M. Rosa Ballester

Anàlisis Clíniques

Diagnòstic diferencial de la síndrome polidípsia poliúria. Copeptina com a nou biomarcador

Jennifer Rodríguez Domínguez, Silvia Martínez Couselo

Casos Clínics

Un Parkinson maligne

Nuria Almendros Abad, Laura Cardona Roca

Ictus isquèmic: quan el temps juga en contra

Alejandro Sanjuán Belda, Ignasi Sacanella Anglès, Jorge del Estal Jiménez

Dermofarmàcia i Productes Sanitaris

Beneficis cutanis de la Chebula, actiu ayurvèdic

Eulàlia Mateu Martínez

Plantes Medicinals

Camamilla (*Matricaria recutita* L.), estudiant-ne l'acció ansiolítica

Maria José Alonso Osorio

3 Salut Pública

La farmàcia a Catalunya durant el franquisme

Fernando Parrilla Valero

Noves formes de consum de tabac i nicotina per atreure adolescents i joves

Josep Maria Suelves Joanich

Farmacèutics innovadors

Ignacio Suay-Matallana, Josep Boatella



Vol. 82, núm. 1. Gener - Abril 2024

Directora i Directora Científica: M. Rosa Ballester Verneda.

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

Coordinació editorial: Cristina Rodríguez Caba.

Secretària del Comitè editorial: Marta Palau Morales.

Revisió: Guillermo Bagaría, Lorena Rivera, Roser Vallès, Anna Bach, Josep Allué, Ana Morell, M^a Rosa Ballester, David Conde, Carmen Lacasa, Montserrat Álvarez, Eulàlia Rabella i Susana Redondo.

Correcció lingüística: Natàlia Reynoso Renzi.

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

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

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

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

Editorial

M. Rosa Ballester

Encara amb la ressaca de les efemèrides celebrades el 2023, els 125 anys de la creació del nostre Col·legi Oficial de Farmacèutics de la província de Barcelona (COFB), i dels 80 anys de la publicació del primer número de la Circular Farmacèutica, l'octubre de 1943, així com del reconeixement fet a professionals dones farmacèutiques per les seves aportacions en els diferents àmbits del nostre exercici professional, publiquem el primer número de l'any amb interessants propostes d'articles, que estem segurs que gaudireu.

En aquest número, incloem 2 casos clínics molt interessants pels reptes que plantegen, i) un cas d'un pacient amb malaltia de Parkinson avançada, on es posa de manifest la funció del farmacèutic com quelcom essencial per assegurar la correcta adherència al tractament per prevenir complicacions degudes a problemes relacionats amb la medicació i ii) un altre on es mostra el valor assistencial del farmacèutic en una patologia prevalent, l'ictus isquèmic, ja des d'abans de la seva aparició, promoció d'hàbits saludables des de la farmàcia comunitària i l'atenció primària, i com amb un farmacèutic/a clínic/a integrat en els equips multidisciplinaris d'urgències millora la consecució dels objectius terapèutics.

Des de l'especialitat de les anàlisis clíniques, publiquem un treball innovador que ens explica com un nou biomarcador anomenat copeptina, resulta útil per al diagnòstic diferencial de la Síndrome Polidipsia Poliúria.

Per altra banda, si pensàveu que la camamilla (*Matricaria Recutita* L.), només tenia propietats antiinflamatòries, espasmolítiques carminatives i digestives, podreu llegir un article d'una especialista en plantes medicinals que ens explica com se n'estan estudiant les potencials accions ansiolítiques. I seguint en el context de les plantes medicinals, podrem conèixer els Beneficis Cutanis de la *Chebula*, un actiu ayurvèdic amb capacitat per contribuir a retardar els processos d'envelliment cutani i accelerar la cicatrització de ferides entre d'altres.

En l'àmbit de la Salut pública us oferim una extensa revisió d'un tema d'actualitat, sobre noves formes de consumir tabac i nicotina per atreure adolescents i joves. I seguint en el context de la Salut pública, podreu llegir una documentada revisió en forma d'article, que és el primer d'una trilogia que repassa l'històric de la farmàcia començant per un dels períodes més foscos de la nostra història que s'inicia l'any 1936 i que va suposar un endarreriment respecte a la II República en tots els àmbits, inclosos com no, el sanitari.

Gràcies per llegir-nos, esperem que els articles us resultin d'interès.

Diagnòstic diferencial de la síndrome polidípsia poliúria. Copeptina com a nou biomarcador

Jennifer Rodríguez Domínguez

Resident d'anàlisis clíniques. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Silvia Martínez Couselo

Facultativa especialista en Bioquímica Clínica. Secció d'hormones, Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

RESUM

La síndrome polidípsia poliúria consta de dues entitats que són la diabetis insípida, central o nefrogènica, i la polidípsia primària. Ambdues entitats estan relacionades amb la falta de producció o la falta d'acció de l'hormona antidiürètica, també anomenada ADH o vasopressina. Aquesta hormona és secretada a la neurohipòfisi i actua a escala renal al túbul col·lector, on la seva funció és la de reabsorbir aigua. Els pacients que pateixen aquesta síndrome presenten una simptomatologia molt semblant, però el tractament és diferent. Per aquest motiu és molt important realitzar un correcte diagnòstic diferencial d'aquestes entitats per tal de tractar als pacients de forma adient. Durant anys s'han emprat i s'han anat desenvolupant tests funcionals pel correcte diagnòstic. Aquest article és una revisió dels tests funcionals existents per a la realització del diagnòstic diferencial de la síndrome polidípsia poliúria, posant èmfasi en la determinació de copeptina com a nou biomarcador proposat actualment.

INTRODUCCIÓ

La síndrome polidípsia poliúria consta de dues entitats principals que són la diabetis insípida, que alhora pot ser central o nefrogènica, i la polidípsia primària.¹

La diabetis insípida central (DIC) és deguda a un dèficit en la producció o secreció hipofisiària d'hormona antidiürètica, també coneguda com a ADH o vasopressina. Els pacients que pateixen diabetis insípida central no secreten

aquesta hormona a escala de la neurohipòfisi o hipòfisi posterior i no responen als estímuls propis d'aquesta hormona (variació en l'osmolalitat plasmàtica, canvis en la pressió i volum arterial, estrès, hipòxia, hipoglucèmia, etc...)²

En el cas de la diabetis insípida nefrogènica (DIN) la causa principal és la falta de resposta davant de la presència d'ADH per part del ronyó, òrgan diana d'aquesta hormona. La falta de resposta és deguda a la reducció o absència de receptors d'ADH al túbul col·lector, fet que impossibilita l'expressió d'aquaporines i la reabsorció d'aigua per part del ronyó. Això provoca una incapacitat per concentrar l'orina, perdent quantitats excessives d'aigua en l'àmbit renal.³

La polidípsia primària (PP) és deguda a una ingesta excessiva de líquids per part del pacient, ja sigui d'origen psicogen, secundària a un trastorn de conducta o a psicopatologies com són els casos de pacients potomaniacs; o d'origen dipsogen, per consum de medicaments que provoquin molta set com per exemple les fenotiazines. La ingesta excessiva de líquids provoca una disminució de l'osmolalitat plasmàtica anul·lant un dels majors estímuls per a la secreció d'ADH com és la hiperosmolalitat plasmàtica (osmolalitat plasmàtica > 300 mOsm/kg). Aquest fet, amb el temps, provoca la inhibició de la secreció d'hormona antidiürètica.

Els pacients amb síndrome polidípsia poliúria presenten signes i símptomes molt similars. Els principals símptomes, com el nom de la síndrome indica, són la polidípsia i la poliúria. La

Paraules clau:

Diabetis insípida

Polidípsia primària

Copeptina

Hormona antidiürètica

Vasopressina.

polidipsia descriu la ingesta de líquid superior a 3 litres per dia. La poliúria en adults es considera l'excreció de més de 3 litres/m² d'orina al dia, sent sempre una orina hipoosmolar (< 300 mOsm/kg). Els valors per considerar-se poliúria són diferents en pacients no adults: en nens i/o adolescents es considera poliúria l'excreció de més de 2 litres/m² al dia; en nounats i lactants el lliandar definitori és de més de 2,5 litres/m² al dia.

Malgrat que la simptomatologia és la mateixa, el tractament de les entitats que conformen aquesta síndrome és diferent. En pacients amb diabetis insípida central, com que la causa principal és el dèficit d'hormona, el tractament d'elecció és l'administració d'hormona sintètica: la desmopressina o DDAVP. Aquest fàrmac reemplaça l'hormona antidiurètica i disminueix la diuresis. Es pot administrar en forma d'atomitzador nasal, comprimits orals o mitjançant una injecció. En el cas de pacients amb diabetis insípida nefrogènica, l'administració de desmopressina no tindria cap efecte, ja que la causa no és el dèficit en la producció d'ADH sinó la resposta per part del ronyó. En aquests pacients es recomana una dieta baixa en sal, pel fet que l'augment del seu consum provocaria un augment de l'osmolalitat plasmàtica que no podria revertir-se a causa de la falta de resposta del ronyó a l'hormona. També es recomana una bona hidratació en aquests pacients per suplir la pèrdua de líquid excretat a l'orina.

En pacients amb polidipsia primària es recomana la reducció de la ingesta de líquids degut a que la causa principal és la ingesta excessiva. En els casos psiquiàtrics és important tractar la malaltia de base i en aquells casos en els quals la ingesta excessiva de líquids és degut al consum de certs fàrmacs seria necessari intentar modificar el tractament per altres que no produeixin set excessiva.

És per això que és molt important realitzar un diagnòstic diferencial adient per tal de tractar correctament als pacients. Un tractament incorrecte comporta efectes secundaris nocius

greus pels pacients. Per exemple, tractar amb desmopressina a un pacient amb polidipsia primària pot provocar una intoxicació per aigua o hiperhidratació. La hiperhidratació pot cursar des de distracció i letargia fins a vòmits, problemes d'equilibri, confusió, convulsions o coma.⁴

Davant de la sospita d'un possible cas en un pacient que presenta símptomes com polidipsia, poliúria i una osmolalitat urinària inferior a 300 mOsm/kg (hipoosmolalitat urinària) s'han desenvolupat al llarg dels anys diferents tests funcionals per tal de fer un correcte diagnòstic diferencial i, conseqüentment, un correcte tractament dels pacients que pateixen aquesta síndrome.

TEST FUNCIONALS PEL DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL DE LA SÍNDROME POLIDIPSIA POLIÚRIA

TEST DE MILLER O TEST DE PRIVACIÓ HÍDRICA

Durant molts anys, el "gold estàndard" per a l'avaluació de la síndrome polidipsia poliúria ha sigut la clàssica prova de privació d'aigua o test de Miller.^{5,6}

Aquest test consta de dues fases: una primera fase de privació hídrica i una segona fase on s'administra ADH exògena (desmopressina). A la primera fase o fase de privació d'aigua el pacient no pot consumir líquids o aliments hores abans i durant tota la durada del test. Es pretén provocar una deshidratació i un estímul potent per a la secreció d'ADH. Aquesta estimulació osmòtica s'aconsegueix amb períodes de set perllongats, que generalment arriben fins a les 16-18 hores.^{1,7}

És important controlar cada 30 minuts l'estat d'hidratació així com el pes, la freqüència cardíaca i la pressió arterial del pacient. Cada 30-60 minuts es recullen mostres urinàries i plasmàtiques. A escala urinària es determina el volum, la densitat i l'osmolaritat urinàries. A escala plasmàtica és important anar monitoritzant les concentracions de sodi en plasma. Aquesta fase pot arribar a durar hores i no es pot interrompre fins que el pacient mostri alguna de les següents condicions: una osmo-

lilitat plasmàtica superior a 300 mOsm/kg; concentracions de sodi superiors a 147 mEq/l; una osmolalitat urinària de tres mostres consecutives que variïn menys de 30 mOsm/kg; en casos on s'observi signes d'hipovolèmia amb una pèrdua de pes major a un 5% o set inaguantable. Si al final d'aquesta primera fase l'osmolalitat urinària del pacient és superior a 300 mOsm/kg es pot descartar la diabetis insípida, ja que l'estimulació amb la privació hídrica ha revertit la hipoosmolalitat urinària, fet que descarta un dèficit de producció o un dèficit d'acció de l'hormona. En aquells pacients en els quals, després d'aquesta primera fase de privació hídrica no corregeixen l'osmolalitat urinària s'aplica la segona fase del test (Figura 1.). Aquesta segona fase ens permet diferenciar el tipus de diabetis insípida que presenta el pacient, central o nefrogènica. Aquesta fase consisteix en l'administració d'1 µg/kg de desmopressina (0.1 µg/kg en infants) per via intravenosa en 20 minuts o 10 µg per via intranasal (5 µg en infants). Després de l'administració d'ADH exògena (desmopressina) és important obtenir cada 30 minuts durant dues hores mostres consecutives d'orina per tal de determinar el volum, la densitat i l'osmolalitat urinàries. Després de l'administració de desmopressina podem trobar diverses situacions. En els casos on s'observa un increment superior al 50% respecte a l'osmolalitat urinària basal, el pacient serà diagnosticat amb diabetis insípida central. Això és degut a que l'administració de l'hormona sintètica ha revertit la hipoosmolalitat urinària, sent el problema el dèficit en la producció hormonal. En canvi, si després de l'administració de l'hormona sintètica s'observa un increment inferior al 50% respecte a l'osmolalitat urinària basal, es tractarà d'un pacient que pateix diabetis insípida nefrogènica, ja que la desmopressina no ha tingut efecte i no s'aconsegueix una resposta per part del ronyó.

Encara que aquest hagi estat el "gold estàndard" durant dècades, presenta una sèrie de desavantatges. Aquest test té un poder diagnòstic reduït quant

a precisió, arribant només a un 70% de precisió diagnòstica amb una sensibilitat del 86%, una especificitat del 70%, un valor predictiu positiu (VPP) de 67% i un valor predictiu negatiu (VPN) del 87%.⁸ La prova comporta una gran incomoditat pel pacient, així com la necessitat d'un ingrés hospitalari per a la realització del test. La prova és de llarga durada, arribant en alguns casos a les 18 hores. La prova cursa a més amb risc de provocar en el pacient hipernatrèmies, amb els efectes secundaris que comporta com són les nàusees, vòmits, malestar, etc. i els estrictes controls dels nivells de sodi pertinents. S'ha de tenir en compte que alguns fàrmacs poden interferir en aquesta prova, ja que estimulen o inhibeixen la secreció d'hormona antidiürètica. Aquells que l'estimulen són alguns com la carbamazepina, el clonidat, la ciclofosfamida i la metoclopramida. Aquells fàrmacs que inhibeixen la secreció d'ADH són els agonistes alfa-adrenèrgics i la fenitoïna. Aquest fet fa necessari la interrupció o el canvi de medicació dels pacients que estiguin sota tractament amb algun d'aquests fàrmacs dies previs a la realització del test.

Davant d'aquestes limitacions, l'any 1981 els doctors Robert L. Zerby i Gary L. Robertson⁹ varen proposar un nou test funcional pel diagnòstic diferencial de la síndrome polidipsia poliúria. Aquest nou test es basa en la mesura directa d'hormona antidiürètica per radioimmunoassaig després de l'estimulació amb sèrum salí hipertònic (SSH).

MESURA DIRECTA D'ADH PER RADIOIMMUNOASSAIG POSTESTÍMUL AMB SSH

El test es basa en l'administració d'un bolus de 250 mL de SSH (3% salí, 513 mOsm/L) per via intravenosa durant 15 minuts amb una posterior perfusió continua 0.15 mL/kg fins a arribar a una concentració màxima de sodi de 150 mmol/L. Després d'aquesta estimulació osmòtica es realitza una determinació directa d'ADH a plasma mitjançant radioimmunoassaig. Aquells pacients amb diabetis

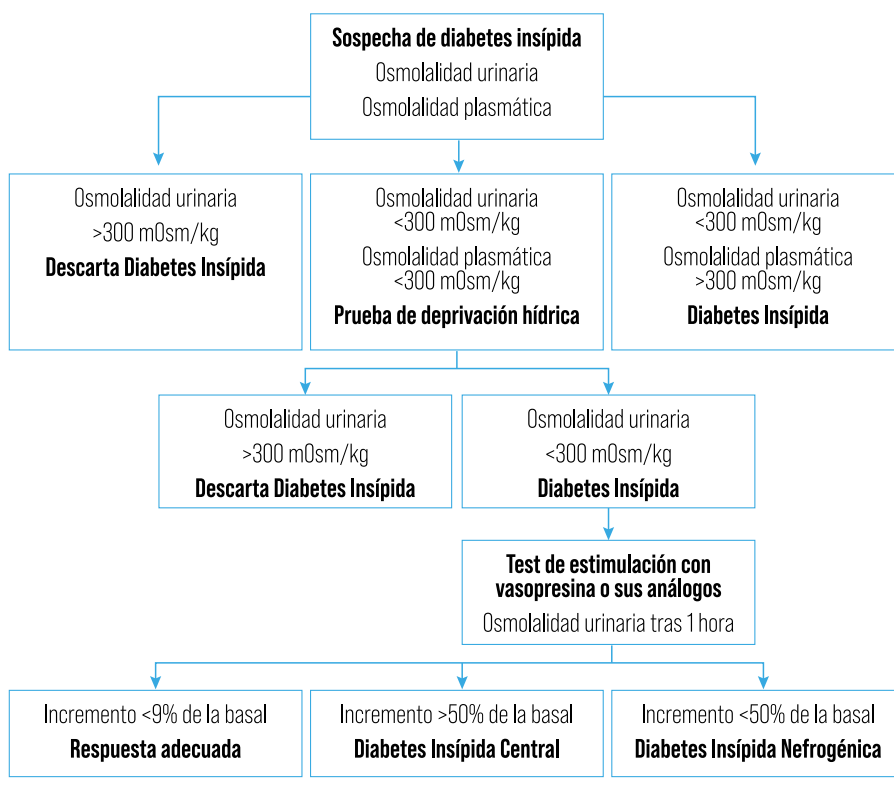
insípida central presenten valors disminuïts d'ADH postestímul, a causa de la incapacitat de producció y/o secreció hipofisiària. En canvi, aquells pacients amb diabetis insípida nefrogènica presenten nivells d'ADH post-estímul molt augmentats degut a la correcta producció però falta d'acció d'aquesta. En aquells pacients sans o amb polidipsia primària els valors d'ADH es veuen augmentats però dintre dels valors de resposta normals.

No obstant això, encara que en un primer moment semblava que aquest test superava les limitacions del test de Miller o test de privació hídrica, presenta una sèrie de desavantatges. El principal problema és la dificultat relacionada amb la mateixa determinació de l'ADH, ja que aquesta hormona presenta un ràpid aclariment en la circulació, juntament amb una alta inestabilitat preanalítica a plasma. A més aquesta hormona s'uneix en més d'un 90% en la circulació a les plaquetes, fet que fa que la seva determinació en plasma es vegi sobreestimada, ja que la seva detecció no es redueix a la fracció lliure.

És necessari un gran volum de mostra així com un elevat temps d'incubació per a la realització de la tècnica de radioimmunoassaig que, juntament amb l'alta inestabilitat de la mateixa hormona, suposa un problema. A més la realització d'aquesta tècnica comporta la necessitat d'utilitzar analitzadors altament específics així com personal tècnic especialitzat. S'ha de tenir en compte l'estricta legislació que envolta la tècnica del radioimmunoassaig, tant pels productes radioactius, els analitzadors emprats i els residus generats, com el personal tècnic implicat.¹⁰ A més, els kits utilitzats per l'estudi de 1981 en el qual es basa aquest test no es troben a l'abast comercial, només han sigut destinats a la investigació, disminuint la fiabilitat del test. Per altra banda, el fet d'utilitzar un estímul osmòtic encara suposa un risc de patir hipernatrèmia pel pacient, de la mateixa manera que al test de Miller.

Per tal de superar les limitacions del test de Miller, així com les limitacions de la determinació directa d'ADH mitjançant radioimmunoassaig actualment s'han

Figura 1. Algoritme diagnòstic de diabetis insípida segons el Test de Miller. Guía de pruebas funcionales del laboratorio clínico. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). 2014



realitzat diversos estudis que proposen la determinació d'un nou marcador subrogat de l'hormona antidiurètica pel diagnòstic diferencial de la síndrome polidipsia poliúria. Aquest nou marcador és la coceptina.^{11,12,14}

DETERMINACIÓ DE COCEPTINA

La coceptina forma part de la preprovasopressina, preprohormona precursora de l'hormona antidiurètica. Aquesta preprohormona consta de la mateixa hormona antidiurètica, la neurofisiina III i la coceptina. La coceptina és un glucopeptid de 39 aminoàcids que correspon al segment C-Terminal d'aquesta preprohormona.¹¹ En formar part de la mateixa preprohormona es produeixen i es secreten en concentracions equimolars sent un marcador subrogat d'hormona antidiurètica. Actualment, es desconeix el seu paper fisiològic però s'ha anat estudiant el seu paper per al correcte diagnòstic diferencial de la síndrome polidipsia poliúria.

Existeixen diverses formes per determinar les concentracions de coceptina sèrica.¹² Actualment s'han descrit les tècniques d'immunofluorescència, d'immunoluminiscència tipus Sandwich i la tècnica d'enzimoimmunoassaig tipus ELISA per a la determinació de coceptina. Les tècniques d'immunofluorescència i immunoluminiscència tipus Sandwich permeten l'automatització a diferència de la tècnica d'ELISA clàssica manual.

La determinació de coceptina presenta una sèrie d'avantatges en comparació amb les limitacions que presenta la determinació d'hormona antidiurètica.¹³ La coceptina presenta una elevada estabilitat, és estable fins a 3 dies a temperatura ambient. A més el volum necessari per a la seva determinació és reduït, sent suficient un volum de 50 µL. La determinació es pot realitzar tant en plasma com a sèrum, a diferència de l'ADH que només pot ser determinada a plasma. També es poden utilitzar diversos anticoagulants com citrat, EDTA o heparina de liti. La disponibilitat de tècniques automatitzades permet reduir el temps de processament de les mostres

amb la conseqüent ràpida obtenció de resultats. En comparació amb l'ADH, la coceptina té una major mida, fet que permet millorar la sensibilitat dels tests emprats per a la seva determinació.

Els nous tests funcionals basats en la determinació de la coceptina pretenen superar les limitacions de la resta de tests. El primer article que es va publicar va ser el 2015.¹⁴ En aquest article es va fer la determinació de coceptina a nivell basal i després d'una estimulació osmòtica amb sèrum salí hipertònic i privació d'aigua en pacients amb síndrome polidipsia poliúria. Demostren com amb un punt de tall de coceptina basal superior a 21.4 pmol/L, amb una sensibilitat i especificitat del 100%, es permet discriminar els pacients amb diabetis insípida nefrogènica de la resta d'entitats de la síndrome. La determinació de coceptina després de l'estimulació osmòtica es realitza per tal de discriminar aquells pacients que no hagin sigut diagnosticats amb el valor de coceptina basal, és a dir, aquells que presentin diabetis insípida central o polidipsia primària. Es va determinar un punt de tall de coceptina postestímul de 4.9 pmol/L, amb una sensibilitat del 94% i una especificitat del 96%, per diferenciar a aquells pacients que presenten polidipsia primària (coceptina postestímul > 4.9 pmol/L) d'aquells que pateixen diabetis insípida central (coceptina postestímul < 4.9 pmol/L).

Aquest test encara presenta un desavantatge relacionat directament amb la mateixa utilització d'estimulació osmòtica amb sèrum salí hipertònic, amb risc de provocar els efectes secundaris esmentats anteriorment (cefalea, vertigen, risc d'hipernatrèmia). Així va sorgir la necessitat d'utilitzar un estímul no osmòtic per millorar el test. El 2019 es va publicar un article que proposa l'arginina com estímul no osmòtic.¹⁵ L'arginina s'utilitza en altres tests funcionals per a l'estimulació d'altres hormones hipofisiàries com són la prolactina (PRL) o l'hormona del creixement (GH). En aquest article proposen estimular aquells pacients que no han pogut ser discriminats amb les concentracions de

coceptina basal (coceptina basal < 21.4 pmol/L) 14 amb una infusió d'arginina a 0,5 g/kg BW diluït amb 500 mL NaCl 0,9% durant 30 minuts, i una determinació de coceptina al cap de 60 minuts postestímul. El punt de tall de coceptina post-estímul obtingut va ser de 3.8 pmol/L amb una sensibilitat del 92% i una especificitat del 93% per diferenciar els pacients amb polidipsia primària (coceptina postestímul > 3.8 pmol/L) dels pacients amb diabetis insípida central (coceptina postestímul < 3.8 pmol/L). En aquells pacients on després de l'estimulació amb arginina no quedés clar el seu diagnòstic diferencial, ja que l'arginina provoca una estimulació de coceptina inferior al sèrum salí hipertònic, es podria recórrer a l'estimulació amb aquest, aplicant el punt de tall de coceptina postestímul obtingut a estudis anteriors (4.9 pmol/L).

Aquest test ofereix una millor tolerabilitat per part dels pacients i redueix els efectes secundaris propis de l'estimulació osmòtica. A més suposa una durada del test molt curta a causa de la determinació de coceptina postestímul als 60 minuts de la infusió.

L'article publicat per Atila C., et. al.¹⁶ proposa una altra forma d'estimulació no osmòtica emprant glucagó. De la mateixa manera que amb l'estudi previ, el test es basa en la determinació basal de coceptina per discriminar aquells pacients que presentin diabetis insípida nefrogènica (coceptina basal > 21.4 pmol/L)¹⁴ i una determinació de coceptina postestímul en aquells pacients que presentin diabetis insípida central o polidipsia primària. En aquest cas l'estimulació es realitzaria amb glucagó administrat per via intramuscular a dosis 1.0 mg (1.5 mg per aquells amb pes > 90 kg). Es va fer una determinació de coceptina als 60, 90, 120, 150 i 180 minuts després de l'administració de glucagó.

L'estudi de Lewandowski KC. et. al. va demostrar prèviament l'eficàcia del glucagó com estimulant per a la producció de coceptina¹⁷. Aquest estudi va determinar un punt de tall de coceptina postestímul de

4.6 pmol/L, amb una sensibilitat del 95% i una especificitat del 90%, per discriminar a aquells pacients amb polidipsia primària (copeptina postestímul > 4.6 pmol/L) d'aquells pacients amb diabetis insípida (copeptina postestímul < 4.6 pmol/L)¹⁶. La determinació de copeptina postestímul és òptima al cap de 150 minuts. De la mateixa manera que amb l'estimulació amb arginina, l'estimulació amb glucagó redueix els efectes secundaris relacionats amb la utilització d'estimulació osmòtica, fet que comporta una millora en la seguretat del pacient. Cal tenir en compte que aquest estudi s'ha realitzat només amb 42 pacients, fet que fa necessària la incorporació de més pacients per tal de confirmar la validitat diagnòstica del punt de tall proposat.

DISCUSSIÓ

Durant dècades el test funcional emprat ha sigut el test de Miller, considerat "gold estàndard" durant tot aquest temps. El desenvolupament de nous tests funcionals ha permès la millora a escala de precisió diagnòstica com en la seguretat del pacient, així com del costefectivitat amb les darreres propostes. Actualment, la determinació de copeptina com a test

funcional per al diagnòstic diferencial de la síndrome polidipsia poliúria ja s'ha implantat en alguns hospitals al nostre país. La determinació de copeptina suposa una gran millora respecte al test de Miller i a la determinació directa d'ADH per radioimmunoassaig. A part de la millora quant al risc que comporta pel pacient, suposa un gran avenç pel que fa a la reducció en el temps de durada del test que suposa una millor tolerabilitat del pacient per a la seva realització. El test d'estimulació amb arginina suposa el test més curt proposat en comparació amb la resta dels tests, amb una durada d'uns 60 minuts. Això suposa una important reducció del temps de la prova en comparació amb les 18 hores que pot arribar a durar el test de Miller. L'estimulació amb arginina també suposa una reducció del temps de durada en comparació amb els 150 minuts que dura el test d'estimulació amb glucagó. Un fet a destacar és que l'estimulació amb glucagó provoca un augment molt més significatiu de la concentració de copeptina que amb l'estimulació obtinguda amb l'arginina, sent un estímul més potent que permet una millor diferenciació entre els pacients amb polidipsia primària dels pacients amb diabetis insípida central. Però com hem

comentat anteriorment cal una ampliació en el nombre de pacients estudiats per a comprovar el punt de tall establert per a l'estimulació amb glucagó. Cal destacar la reducció que suposa la instauració de la determinació de copeptina en el cost de la prova respecte al cost del test de Miller. El test basat en la determinació de copeptina suposa una determinació basal i un/s altre/s postestímul/s, arribant com a màxim als 150 minuts de prova. Això suposa evitar la necessitat d'un ingrés hospitalari per la reducció del temps i la reducció en el nombre de determinacions, reduint de forma important el cost del test.

CONCLUSIONS

La copeptina ha demostrat ser un marcador indirecte dels nivells de l'hormona antidiürètica tant en plasma com a sèrum molt efectiu i estable. La determinació de copeptina té una major sensibilitat i especificitat que el clàssic test de Miller, a més de ser molt més segur pel pacient i molt més rendible. D'aquesta manera la determinació de copeptina basal i la copeptina postestímul suposa una gran millora com a test funcional per al diagnòstic diferencial dels pacients amb síndrome polidipsia poliúria. ■

Bibliografia

- Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9-10):859-867.
- Carrillo-Esper R, de la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. *Med Int Mex* 2013;29:380-387.
- Vaz de Castro PAS, Bitencourt L, de Oliveira Campos JL, Fischer BL, Soares de Brito SBC, Soares BS, Drummond JB, Simões E Silva AC. Nephrogenic diabetes insipidus: a comprehensive overview. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Feb 11;35(4):421-434.
- Rangan GK, Dorani N, Zhang MM, Abu-Zarour L, Lau HC, Munt A, Chandra AN, Saravanabavan S, Rangan A, Zhang JQJ, Howell M, Wong AT. Clinical characteristics and outcomes of hyponatraemia associated with oral water intake in adults: a systematic review. *BMJ Open*. 2021 Dec 9;11(12):e046539.
- Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med*. 1970 Nov; 73(5): 721-9.
- Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jan;90(1):23-30.
- M^eEugenia Torregosa Q, Roser Casamitjana A. Capítulo 1. Guía de pruebas funcionales del laboratorio clínico. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 2015. p. 25-28
- Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, Ribeiro-Oliveira A Jr, Drescher T, Bilz S, Vogt DR, Malzahn U, Kroiss M, Christ E, Henzen C, Fischli S, Tönjes A, Mueller B, Schopohl J, Flitsch J, Brabant G, Fassnacht M, Christ-Crain M. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(5):428-439.
- Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med*. 1981 Dec 24;305(26):1539-46.
- Grange RD, Thompson JP, Lambert DG. Radioimmunoassay, enzyme and non-enzyme-based immunoassays. *Br J Anaesth*. 2014 Feb;112(2):213-6.
- Mu D, Ma C, Cheng J, Zou Y, Qiu L, Cheng X. Copeptin in fluid disorders and stress. *Clin Chim Acta*. 2022 Apr 1;529:46-60.
- Sailer CO, Refardt J, Blum CA, Schnyder I, Molina-Tijeras JA, Fenske W, Christ-Crain M. Validity of different copeptin assays in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome. *Sci Rep*. 2021 May 12;11(1):10104.
- Thermo Scientific. Powerful precision with B-R-A-H-M-S KRYPTOR. 2021. Disponible en: <https://www.brahms.de/en-gb/news-media/download-center/56-brahms-kryptor-analyzers-product-brochure.html>.
- Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, Kopp P, Allolio B, Stettler C, Müller B, Katan M, Christ-Crain M. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2268-74.
- Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, Popovic M, Steinmetz M, Sailer CO, Szinnai G, Chifu I, Fassnacht M, Christ-Crain M. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):587-595.
- Atila C, Gaisl O, Vogt DR, Werlen L, Szinnai G, Christ-Crain M. Glucagon-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2022 May 12;187(1):65-74.
- Lewandowski KC, Lewiński A, Skowrońska-Jóźwiak E, Stasiak M, Horzelski W, Brabant G. Copeptin under glucagon stimulation. *Endocrine*. 2016 May;52(2):344-5

Un Parkinson maligne

RESUM

Es presenta el cas d'un pacient afecte de malaltia de Parkinson en fase avançada amb múltiples tractaments rebuts durant l'evolució de la malaltia que, per una adherència terapèutica subòptima, desenvolupa una síndrome neurolèptica maligna-like. Aquesta síndrome pot desencadenar-se amb la retirada brusca de la medicació anti-parkinsoniana, entre altres factors precipitants.

L'objectiu del cas clínic és destacar la importància de l'adherència terapèutica en pacients amb malalties cròniques com la malaltia de Parkinson per tal d'evitar complicacions greus. Cal tenir en compte la complexitat terapèutica que poden presentar els pacients amb malaltia de Parkinson avançada i establir estratègies per millorar l'adherència al tractament crònic.

INTRODUCCIÓ

La malaltia de Parkinson (MP) és el segon trastorn neurodegeneratiu més freqüent a escala mundial, amb una prevalença aproximada del 0,3% en la població general^{1,2}. Aquesta augmenta amb l'edat, tot i que cada vegada és més comú el diagnòstic en persones joves, s'estima que la incidència augmentarà en les següents dècades².

Es caracteritza per ser un procés crònic i progressiu causat per la pèrdua de neurones dopaminèrgiques de la substància negra i altres nuclis i de neurones no dopaminèrgiques de diferents àrees del cervell. L'etiologia és desconeguda i multifactorial, sent l'edat i la genètica els factors de risc

més importants². El diagnòstic de la MP és clínic, avaluant fonamentalment la història clínica i l'exploració física i neurològica del pacient³. En la pràctica clínica habitual s'utilitzen els criteris validats de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*⁴.

La forma de presentació de la malaltia es basa principalment en l'aparició de símptomes motors (bradicinèsia, rigidesa muscular, inestabilitat postural, tremolors, etc.) i símptomes no motors (deteriorament cognitiu, depressió, apatia, trastorns del son, etc.). L'escala d'Hoehn i Yahr és de referència per a avaluar la gravetat de la malaltia, diferenciant cinc estadis, sent el 5.0 el de major gravetat. El maneig terapèutic ha de centrar-se en el tractament de la simptomatologia motora i no motora, i de les complicacions que puguin desenvolupar-se durant el transcurs de la malaltia³.

La retirada brusca de la medicació anti-parkinsoniana pot desenvolupar la síndrome neurolèptica maligna-like (SNM-L), conjuntament amb altres factors com l'exposició a temperatures elevades o una infecció concomitant. Aquesta síndrome té una freqüència estimada del 0,5-1% i una mortalitat del 4%⁵.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Home de 73 anys, sense al·lèrgies medicamentoses conegudes i enolisme crònic, diagnosticat de MP el 2007 amb antecedents d'hipertensió arterial i dislipèmia. Presenta dependència moderada per a les activitats bàsiques de la vida diària (índex de Barthel 85), deteriorament cognitiu moderat (test de Pfeiffer 5) i està identificat com a

Nuria Almendros Abad

Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia, Hospital General de Granollers, Barcelona.

Laura Cardona Roca

Farmacèutica resident. Servei de Farmàcia, Hospital General de Granollers, Barcelona.

Laura Borràs Trias

Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia, Hospital General de Granollers, Barcelona.

Paraules clau:

Cronicitat

Malaltia de Parkinson

Adherència terapèutica

Síndrome neurolèptica maligna

Pacient Crònic Complex (PCC).

Durant la fase inicial de la malaltia, es controla en una clínica privada i acut per primera vegada al nostre centre el 2012. Amb el temps, s'observa empitjorament progressiu, desenvolupament de complicacions motores i aparició de simptomatologia no motora. Tot això, comporta modificacions constants del tractament farmacològic i esquemes terapèutics d'elevada complexitat.

L'agost de 2017, acut al Servei d'Urgències de l'Hospital per disminució del nivell de la consciència, febre i malestar generalitzat. S'orienta com a SNM-L en context d'adherència subòptima al tractament i cop de calor.

PROBLEMES FARMACOTERAPÈUTICS

Adequació de la farmacoteràpia en la MP avançada

Subjectiu

Pacient acut a controls de Neurologia en el transcurs dels anys per: moviments involuntaris molestos en el coll i la cara després de la presa de levodopa (2012), incapacitat per a moure's just abans de la presa de levodopa de la tarda (2013), incapacitat d'aixecar els peus del terra en començar a caminar i lentitud per a realitzar accions amb la mà dreta (2014), insomni, ànim decaïgut i disminució de l'olfacte (2017), rigidesa als matins sense poder moure's del llit i incapacitat per realitzar natació per símptomes motors que el limiten (2018).

Objectiu

MP rígida-acinètica, estadi 3.0 d'Hoehn i Yahr (2012), amb símptomes motors característics de MP (hipocinèsia dreta, rigidesa muscular, bloqueigs de la marxa). A partir dels 5 anys del tractament amb levodopa, apareixen complicacions motores en forma de discinèsies de pic de dosi, fluctuacions motores d'efecte fi de dosi i acinèsia matutina. En l'exploració física, impressiona *livedo reti-*

cularis en extremitats inferiors (2015) i interrogant al pacient es detecta trastorn del control d'impulsos (TCI) amb trastorn per afartament, hipersexualitat i ludopatia (2016). Al cap de 15 anys del diagnòstic, apareixen símptomes no motors com alteracions del son, depressió i hipòsmia (2017). Evidència una MP molt avançada amb bradicinèsia, acinèsia matutina i bloqueigs de la marxa. Es fa prova d'apomorfina, amb un UPDRS inicial de 36 punts i un UPDRS post-prova de 10 punts, considerant-se positiva per mostrar una milloria motora del 72% (2018).

Anàlisi

El tractament de la MP engloba diferents famílies de fàrmacs dirigits al maneig de la simptomatologia motora. La levodopa, profàrmac de la dopamina, és l'opció més eficaç, més potent i millor tolerada en tots els estadis. Sempre ha d'associar-se a inhibidors de la descarboxilasa (carbidopa, benserazida) per a evitar-ne la seva transformació perifèrica.

Els agonistes dopaminèrgics no ergòtics (pramipexol, ropinirol, rotigotina) són eficaços en la MP avançada afegits a levodopa, però amb pitjor perfil de tolerància, sent els efectes secundaris més característics el TCI i l'aparició d'edemes^{1,3}.

El 40% dels pacients, després de 4-6 anys de tractament amb levodopa, presenten complicacions motores que poden diferenciar-se en: períodes

“OFF” i períodes “ON”. Els períodes “OFF”, coneguts com a fluctuacions motores, consisteixen en la reaparició dels símptomes parkinsonians secundaris a una falta de resposta terapèutica o poca durada del benefici. En canvi, els períodes “ON” són fases de millora dels símptomes després de la presa de levodopa, on també apareixen moviments involuntaris, anomenats discinèsies, a causa d'altres o baixes concentracions plasmàtiques del fàrmac^{3,6}.

Els inhibidors selectius de la monoaminooxidasa-B (IMAO-B) (rasagilina, selegilina), associats a levodopa, redueixen l'aparició de fluctuacions motores. Cal tenir especial precaució amb les interaccions farmacològiques i alimentàries, ja que podrien precipitar una síndrome serotoninèrgica³. També es poden associar els inhibidors de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (tolcapona, entacapona, opicapona), que augmenten els nivells plasmàtics de levodopa incrementant la quantitat de levodopa absorbida, per a aquells pacients amb fluctuacions de deteriorament de fi de dosi previsible (“wearing-off”). L'apomorfina, agonista dopaminèrgic d'inici molt ràpid i potència similar a levodopa, és eficaç en la MP avançada per via subcutània per a disminuir els episodis “OFF” aguts. S'ha de fer la prova d'apomorfina prèviament, sent necessària una millora d'almenys un 30% a escala motora, habitualment mesurada sobre la base de la diferència entre la secció moto-

Figura 1. Estratègies terapèutiques per a les complicacions motores de la MP (elaboració pròpia).

Fluctuacions motores (períodes “OFF”)

- Deteriorament de fi de dosi: escurçar l'interval entre dosis de levodopa o associar altres fàrmacs (inhibidors de la COMT, rasagilina o agonistes dopaminèrgics)
- Acinèsia nocturna i matutina: afegir levodopa d'alliberació perllongada nocturna.
- Episodis OFF aguts: apomorfina subcutània intermitent

Discinèsies (períodes “ON”)

- Reduir dosi de levodopa en cada presa
- Associar amantadina o safinamida

ra de l'escala UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) basal i post-prova. Per al tractament de les discinèsies, amantadina és el fàrmac d'elecció, encara que safinamida també podria ser útil³. En la Figura 1 es resumeixen les estratègies amb evidència clínica per a tractar les complicacions motores³.

En fases molt avançades de la malaltia, es poden plantejar teràpies de segona línia com l'administració d'apomorfina en perfusió subcutània contínua, la levodopa/carbidopa en perfusió enteral contínua i l'estimulació cerebral profunda³.

El tractament també ha de contemplar el maneig de les complicacions no motores com les alteracions del son, depressió, apatia, ansietat, al·lucinacions i psicosis, símptomes disautònoms, trastorns sensitius, deteriorament cognitiu i demències^{1,3}.

Pla

Es realitza una revisió de la història farmacoterapèutica del pacient que es resumeix en la Figura 2. El tractament habitual és levodopa/carbidopa/entacapona 200/50/200 mg/6h i rasagilina 1 mg/24h. S'inicia amantadina 100 mg/24h per a les discinèsies de pic de dosis relacionades amb levodopa (2012). En identificar deteriorament de fi de dosi, s'escurça l'interval de la presa de levodopa a la tarda (2013).

Degut a l'empitjorament de la simptomatologia motora, s'augmenta la dosi de levodopa/carbidopa/entacapona associant-hi un agonista dopaminèrgic transdèrmic, rotigotina 2 mg/24h. Al cap de 3 mesos, se suspèn rotigotina, ineficaç per sudoració excessiva, substituint-lo per un agonista via oral, pramipexol 0,18 mg/8h (2014).

Impressiona *livedo reticularis* en extremitats inferiors. Revisant bibliografia, s'identifica com a efecte secundari molt freqüent a amantadina, per la qual cosa es canvia a safinamida 50 mg/24h (2015). S'identifica l'aparició de TCI i es retira gradualment pramipexol per ser-ne el causant (2016). Es decideix iniciar tractament amb trazodona per a millorar la qualitat del son (2017).

S'augmenta la dosi i la freqüència de levodopa pel control motor durant el dia i s'afegeix dosi nocturna de levodopa d'alliberament perllongat per a l'acinèsia matutina. Es prescriu apomorfina subcutània intermitent pels episodis "OFF" aguts. Es proposen teràpies de segona línia, estimulació cerebral profunda i apomorfina en perfusió contínua, però el pacient rebutja (2018).

Adherència subòptima al tractament de la MP Subjectiu

Acut a urgències l'agost de 2017 en ser trobat per un familiar amb dis-

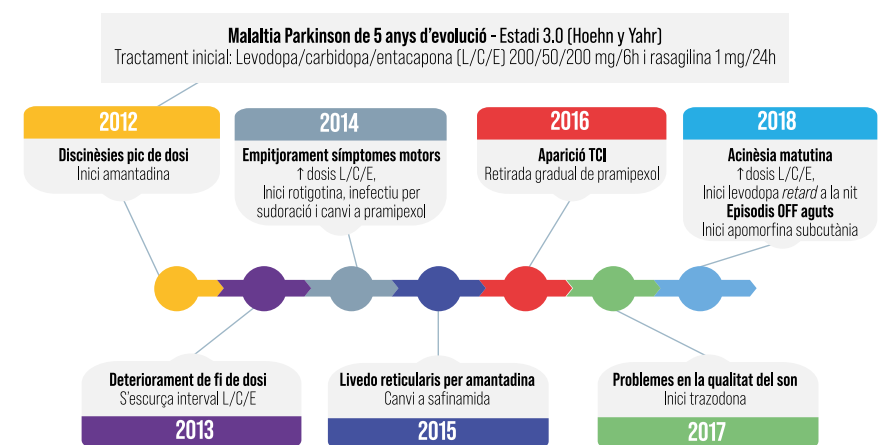
Els inhibidors selectius de la monoaminooxidasa-B (MAO-B) (rasagilina, selegilina), associats a levodopa, redueixen l'aparició de fluctuacions motores. Cal tenir especial precaució amb les interaccions farmacològiques i alimentàries, ja que podrien precipitar una síndrome serotoninèrgica.

minució del nivell de consciència. Els familiars expliquen exposició perllongada al sol, presentant posterior hipercinèsia, impulsivitat i agressivitat. També refereixen consum irregular de la medicació per a la MP.

Objectiu

- Exploració física: freqüència cardíaca 119 bpm, freqüència respiratòria 40 rpm, temperatura corporal 38,4 °C, pressió arterial 111/82 mmHg, saturació d'oxigen 96%. Resposta a estímul tàctil, rigidesa d'extremitats, bradipsíquia, bradilàlia. Orientat en persona i temps, no en espai. Sense altres alteracions neurològiques.
- Anàlítica sanguínia: creatinina sèrica 1,17 mg/dl, filtrat glomerular 63 ml/min/1,73m², urea 52 mg/dl, proteïna C reactiva 0,51 mg/dl, creatina-cinasa (CK) 6.907 UI/ml, leucòcits 14,25 x 10³/μL.
- Proves complementàries: radiografia de tòrax sense condensacions parenquimàtiques ni vessament pleural, sediment d'orina no patològic, taquicàrdia sinusal.

Figura 2. Revisió farmacoterapèutica del pacient.



El SNM-L té lloc quan es retira o redueix abruptament la medicació dopaminèrgica en pacients amb MP, en context de canvis terapèutics agressius relacionats amb la cirurgia d'estimulació cerebral profunda, o per falta de compliment terapèutic

Anàlisi

L'equip de Neurologia visita al pacient i, per la presència de rigidesa, febre i rabdomiòlisi, sospita de SNM-L en context de compliment erràtic de la medicació.

La síndrome neurolèptica maligne (SNM) és un trastorn iatrogènic produït per l'exposició a fàrmacs que bloquegen els receptors dopaminèrgics. Té una incidència del 0,2% i la mortalitat varia entre el 5 i el 20%, encara que la seva gravetat augmenta en les primeres 24-72 hores i pot durar entre 7 i 14 dies. Per a diagnosticar la SNM es requereix la presència de tres criteris majors (febre, rigidesa i elevació de CK) o dos criteris majors i quatre menors (taquicàrdia, alteració de la tensió arterial, taquipnea, alteració del nivell de consciència, diaforesi i leucocitosi). Les principals causes d'aparició són l'exposició a fàrmacs, neurolèptics típics i atípics o antiemètics, i la retirada de la medicació per la MP. Quan apareix en context de l'úl-

tima, es coneix com a SNM-L o síndrome de parkinsonisme-hiperpirèxia (SPH)^{7,8}.

La simptomatologia inicial del nostre pacient (rigidesa, hiperkinèsia, disminució del nivell de consciència) pot dirigir-nos al diagnòstic de SNM-L, no obstant això, ha de realitzar-se el diagnòstic diferencial amb la síndrome serotoninèrgica i la síndrome de discinèsia-hiperpirèxia, diferenciant-ne els desencadenants i els signes musculars. El diagnòstic diferencial es descriu a la Taula 1^{5,9}.

El SNM-L té lloc quan es retira o redueix abruptament la medicació dopaminèrgica en pacients amb MP, en context de canvis terapèutics agressius relacionats amb la cirurgia d'estimulació cerebral profunda, o per falta de compliment terapèutic⁷. Pot precipitar-se per la presència de factors com deshidratació, infeccions i alteracions metabòliques, cursant amb hipertèrmia, disautonomia (taquicàrdia, fluctuacions de pressió arterial, anhidrosis,

ili paralític, etc.), alteració del nivell de consciència, rigidesa muscular intensa i augment de CK, i pot complicar-se amb els mateixos processos que el SNM (trombosi venosa, tromboembolisme pulmonar, pneumònia per aspiració, fracàs renal)⁵.

El tractament es basa en mesures de suport (hidratació, disminució de la temperatura corporal, relaxants musculars, etc.) i reintroducció del tractament dopaminèrgic. Pot administrar-se dantrolè en cas de presentar elevació de CK i risc d'insuficiència renal, o si la rigidesa provoca insuficiència respiratòria. El dantrolè és un relaxant muscular inespecífic que s'utilitza amb una dosi de càrrega d'1-2,5 mg/kg per via intravenosa directa, i es continua a dosi d'1 mg/kg/6h a administrar durant una hora⁸.

Pla

Després de l'orientació diagnòstica de SNM-L s'inicia serumteràpia, antibioteràpia empírica amb amoxicil·lina/clavulànic i es reintrodueix la medicació habitual per la MP. Es realitza TAC cranial i abdominal sense troballes patològiques i punció lumbar amb aspecte d'aigua de roca. El pacient persisteix amb fluctuacions de la consciència, pics febrils de fins a 41°C i empitjorament de la funció renal amb increment de CK. Al cap de dos dies d'ingrés presenta inestabilitat hemodi-

Taula 1. Diagnòstic diferencial SNM-L (elaboració pròpia).

	Síndrome neurolèptica maligna-like	Síndrome serotoninèrgic	Síndrome de discinèsia-hiperpirèxia
Desencadenants	Reducció o discontinuació fàrmacs dopaminèrgics Exposició temperatures elevades, infecció, trauma	Augment fàrmac serotoninèrgic	Augment fàrmac dopaminèrgic Exposició temperatures elevades, infecció, trauma
Durada	Diversos dies a 2 setmanes	24 hores	Diversos dies a 2 setmanes
Signes neuro-musculars	Rigidesa, acinèsia, tremolor, distonia, opistòtons	Rigidesa, acinèsia, tremolor, hiperreflexia, mioclònia	Discinèsia
Disfuncions autonòmiques	Taquicàrdia, taquipnea, hipertensió, hipotensió, diaforesi	Taquicàrdia, taquipnea, hipertensió, hipotensió, diaforesi, diarrea, midriasi	-
Alteració consciència	Confusió, somnolència, estupor, coma	Ansietat, acatísia, agitació, confusió, coma	Confusió, al·lucinacions, estupor, coma



nàmica i oligoanúria, requerint tractament amb noradrenalina, motius pels quals es trasllada a la Unitat de Cures Intensives. S'inicia dantrolè a dosi de càrrega de 80 mg (pes 61,9 kg), equivalent a 4 vials, i es manté a 60 mg/6h (12 vials/dia). L'estoc del Servei de Farmàcia és de 35 vials, precisant 28 vials per a les següents 48 hores. La durada del tractament no està clarament establerta i genera controvèrsia, variant des dels 2 fins als 10 dies. Per a assegurar el subministrament del tractament amb dantrolè es realitza des del Servei de Farmàcia un préstec, a través de la plataforma "Red de Antídotos", i se sol·licita el fàrmac a través de l'aplicatiu de medicaments en situació especial de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

A les 24 hores de l'inici de dantrolè, presenta millora de la somnolència i rigidesa, es manté afebril i milloren els paràmetres analítics, permetent disminuir la perfusió de noradrenalina. A cap de 48 hores, es suspèn el dantrolè, ja que s'ha mantingut afebril des de fa més de 24 hores i persisteix milloria clínica i analítica. Finalment, es trasllada a la Unitat d'Hospitalització convencional, sent donat d'alta a domicili quinze dies després.

DISCUSSIÓ

Durant l'hospitalització de pacients identificats com a PCC, amb pautes de medicació complexes, és fonamental dur a terme una correcta conciliació de la medicació a l'ingrés i durant les transicions assistencials per a resoldre possibles discrepàncies i garantir l'adequació del tractament a la situació aguda actual. En el cas presentat, des del Servei de Farmàcia es va realitzar la validació de la prescripció durant tot l'ingrés hospitalari i es va col·laborar amb el metge responsable i infermeria per a assegurar la correcta administració de la medicació per la MP. A més, es va evitar que rebés medicació que pogués empitjorar els símptomes extrapiramidals per bloqueig de receptors dopaminèrgics centrals, com alguns antiemètics i neurolèptics, i es van revisar interaccions farmacològiques i alimentàries. En diversos estudis, s'ha observat que fins al 40% dels pacients ingressats reben fàrmacs contraindicats en la MP^{10,11}.

La ingesta irregular de medicació anti-parkinsoniana provoca un alliberament dopaminèrgic intermitent, contribuint a fluctuacions motores en la malaltia posterior i podent provocar complicacions com el SNM-L. L'adherència en pacients amb MP pot variar,

des del 33% al 97,7% en funció de la metodologia de l'estudi i del tipus de pacient^{12,13}. El farmacèutic pot contribuir en tots els àmbits assistencials a millorar l'adherència terapèutica amb recursos d'informació al pacient i a professionals sanitaris. Quan es va diagnosticar el SNM-L i es va decidir iniciar tractament amb dantrolè, el Servei de Farmàcia es va encarregar d'assegurar el subministrament del fàrmac realitzant la gestió de préstec i sol·licitud de medicament estranger, així com de donar suport a infermeria per a l'administració correcta del fàrmac.

CONCLUSIONS

La MP és un trastorn neurodegeneratiu crònic amb un tractament molt dinàmic durant el transcurs de la malaltia, amb constant adaptació dels fàrmacs en funció de la simptomatologia i les complicacions motores que apareixen després d'anys de tractament. L'adherència al tractament anti-parkinsonià és de vital importància per a evitar complicacions com el SNM-L. La funció del farmacèutic és essencial per a la seguretat del pacient amb MP, assegurant la correcta adequació del tractament i prevenint complicacions degudes a problemes relacionats amb la medicació. ■

Bibliografia

1. Cofreces, Pedro; Ofman, Silvia Deborah; Estay, Julieta A et al. Enfermedad de Parkinson: una actualización bibliográfica de los aspectos psicosociales. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. Córdoba. 2022 Jun;79(2):181-187.
2. Arbelo, José Matías. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Sociedad Española de Neurología (SEN). Madrid; 2019, 254 p.
3. Agirrezabala, José Ramón; Aguado, Miriam; Aizpuru, Miren et al. Enfermedad de Parkinson: aspectos prácticos. *Boletín INFAC* [Información farmacoterapéutica de la comarca]. Intranet Osakidetza; 2010. Vol 18, nº 10.
4. Gibb, William; Lees, Andrew. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-752.
5. Mizuno, Yoshikuni; Takubo, Hideki; Mizuta, Eiji et al. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Apr;9 Suppl 1:S3-9.
6. Rodríguez-Sanz Ana; Peña, Esteban; Alonso, Araceli et al. Experiencia clínica en el tratamiento de las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. Consenso Delphi de un grupo de expertos en trastornos del movimiento. *Rev Neurol* 2020 Dec;71(11):407-420.
7. Robottom, Bradley J; Weiner, William J; Factor, Stewart A. Movement disorders emergencies. Part 1: Hypokinetic disorders. *Arch Neurol*. 2011 May;68(5):567-572.
8. Newman, Edward J; Grosset, Donald G; Kennedy, Peter G. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care*. 2009 Aug;10(1):136-140.
9. Wang, Miao; Wang, Wei; Gao, Zhongbao et al. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2021 Aug;31(4):529-542.
10. Hou, Jyhong Gabriel; Wu, Laura J; Moore Suzanne et al. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 May;18(4):377-381.
11. Derry, Christopher; Shah, K J; Caie, L et al. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J*. 2010 Jun;86(1016):334-337.
12. Straka, Igor; Minar, Michal; Skovranek, Matej et al. Adherence to pharmacotherapy in patients with Parkinson's disease taking three and more daily doses of medication. *Front Neurol*. 2019 Jul;10:799.
13. Shin, Ju Young; Habermann, Barbara. Medication adherence in people with Parkinson disease. *J Neurosci Nurs*. 2016 Jul-Aug;48(4):185-194.

Ictus isquèmic, quan el temps juga en contra

Alejandro Sanjuán Belda

Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

Ignasi Sacanella Anglès

Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

Jorge del Estal Jiménez

Servei de Farmàcia. Parc Taulí Hospital Universitari de Sabadell.

Paraules clau:

Ictus isquèmic

Neurologia

Urgències

Farmàcia clínica

RESUM

L'ictus és una malaltia cerebrovascular caracteritzada per la interrupció del flux sanguini cerebral, resultant en una alteració transitòria o permanent de les seves funcions. Principalment, es divideix en isquèmic o hemorràgic, en el que els factors de risc modificables, com la hipertensió arterial, diabetis, tabaquisme i obesitat, tenen un paper dominant en la seva aparició. A Espanya, es tracta d'una de les principals causes de mortalitat i discapacitat en adults, tot i que els símptomes varien segons el tipus i la localització. El tractament agut busca restaurar la perfusió cerebral per evitar seqüeles, és per això que l'eficàcia del tractament fibrinolític radica en l'administració precoç d'aquest. La prevenció secundària implica l'ús d'antiagregants i el control dels factors de risc.

El paper del farmacèutic és crucial en la conciliació i validació farmacèutica, així com en el seguiment farmacoterapèutic dels pacients, garantint una atenció integral. A continuació, es presenta un cas clínic que aborda el maneig transversal del pacient amb ictus des de la perspectiva del farmacèutic.

INTRODUCCIÓ

L'ictus és una malaltia cerebrovascular secundària a un trastorn en la circulació cerebral que ocasiona una alteració transitòria o definitiva d'alguna de les parts o la totalitat de l'encèfal. El 85% dels casos són de caràcter isquèmic, mentre que només un 15% de tipus hemorràgic¹.

Es tracta d'una malaltia multifactorial (factors no modificables i modificables), encara que fins a un 90% són desencadenats per aquests últims. El factor amb major associació causa-efecte és la hipertensió arterial, si bé n'hi ha d'altres com: diabetis, consum excessiu d'alcohol, tabaquisme, obesitat o malalties cardiovasculars^{1,2}.

És una patologia que, a més, ocasiona un fort impacte econòmic sobre el sistema sanitari, ja que el seu cost suposa uns 15.000€/pacient durant el primer any. Globalment, la incidència mitjana és de 200 casos/100.000 habitants i, a partir dels 55 anys, es duplica per cada dècada d'edat¹. En 2017 a Espanya, l'ictus va ser la segona causa de mortalitat global (6,3%) i la primera causa de discapacitat en adults². A la *Figura 1* es pot observar la classificació de l'ictus i els principals subtipus. Els mecanismes fisiopatològics més freqüents són: el trombòtic, consistent en una oclusió arterial, i l'embòlic, ocasionat per l'estretament intracranial a causa d'un fragment després en una altra part del territori vascular^{3,4}.

Els símptomes no són sempre fàcilment reconeguts pel pacient, ja que les manifestacions clíniques són molt variades segons el tipus, la localització i extensió. L'ictus isquèmic es caracteritza per l'aparició sobtada d'hemiparèsia, parestèsia, disàrtria, pèrdua del nivell de consciència o desviació de la comissura bucal, entre altres. Tot pacient amb sospita d'ictus isquèmic ha de ser sotmès a un diagnòstic diferencial mitjançant proves

de neuroimatge cerebral com la tomografia axial computada (TAC) o la resonància magnètica nuclear (RMN)².

Per la dificultat en l'avaluació del dany cerebral, hi ha escales que punten el dèficit neurològic dels pacients i altres que determinen el grau de discapacitat.

En el primer cas trobem l'escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), que permet establir la gravetat de l'ictus i que és reavaluada sistemàticament a cada visita. És una escala extensament utilitzada a la pràctica clínica i d'obligada realització en la fase aguda de l'ictus isquèmic per a determinar el tractament trombolític. D'altra banda, s'empren altres puntuacions no específiques de l'ictus, com l'escala Rankin modificada per a mesurar el grau d'incapacitat en desenvolupar les activitats bàsiques de la vida diària (ABVD), l'escala de Glasgow per avaluar el nivell de consciència del pacient o l'índex de Barthel per a la valoració funcional de l'evolució del pacient⁵.

L'objectiu terapèutic primari és restablir la perfusió cerebral per a recuperar la viabilitat del teixit sotmès a isquèmia, evitant així l'aparició de seqüeles invalidants. És per aquesta raó que l'ictus es considera una malaltia temps-dependent. Per a què els diferents professionals que intervenen en aquest procés estiguin coordinats i el pacient es beneficiï d'un bon diagnòstic i del tractament precoç, existeixen eines organitzatives com el codi ICTUS. L'objectiu a llarg termini, se centra en la rehabilitació del pacient amb seqüeles i en prevenir possibles recurrències^{2,6}.

El tractament varia en funció de la fase en la qual es trobi el pacient (aguda o estabilitzat). Amb aquesta finalitat, es va protocol·litzar l'ús de trombolítics com l'alteplasa en infarts cerebrals de fins a 4,5h d'evolució per a reduir la mortalitat i les seqüeles associades, sempre que no es com-

plissin cap de les contraindicacions per al seu ús (NIHSS>25, hemorràgia cerebral, glucèmia > 400mg/dl o ús d'anticoagulants orals). La dosi és de 0,9mg/kg (màxim 90mg), i ha d'administrar-se un 10% en forma de bolus i la resta en una perfusió de 60 minuts. És un fàrmac amb un efecte temps-dependent, ja que el nombre necessari de pacients a tractar per a reduir una mort (NNT) varia segons la precocitat d'administració (2 en els primers 90' i 14 passats 180')^{7,8}. Malgrat aquesta controvèrsia, múltiples estudis revelen que pacients amb bona qualitat de vida prèvia poden beneficiar-se del tractament fibrinolític independentment de la seva edat⁹.

També cal considerar la pressió arterial (PA) abans i durant les primeres 24 h de l'administració del fibrinolític, ja que aquesta hauria de mantenir-se per sota de 185/110mmHg per a evitar esdeveniments hemorràgics. En cas de no ser candidat a la fibrinòlisi, existeix consens de no superar una PA de 220/120mmHg. Per aconseguir aquestes xifres, poden utilitzar-se fàrmacs com el labetalol, l'urapidil o el nicardipil^{2,10}.

Una altra tècnica fibrinolítica -en aquest cas endovascular- emprada en la fase aguda és la trombectomia mecànica (NNT 5,4), la qual té una finestra terapèutica de 6-24 h i només té indicació per a ictus isquèmic amb oclusió proximal d'un gran vas en el territori anterior⁵.

Pel que fa a la prevenció secundària, els antiagregants han d'iniciar-se 24-48 h després de l'esdeveniment, ja que aconsegueixen reduir la resistència vascular en un 22%. A Europa existeixen 4 fàrmacs eficaços per a la prevenció secundària: àcid acetilsalicílic (AAS), clopidogrel, ticlopidina i triflusal¹¹. Qualsevol d'aquests pot emprar-se en l'ictus isquèmic no cardioembòlic. La dosi d'AAS (75-325mg/dia) és l'única sobre la qual

existeix certa controvèrsia en tenir un efecte dual: inhibidor irreversible de la ciclooxygenasa plaquetària (estimulador de l'agregació) i de la de l'endoteli vascular (inhibidor agregació). Per aquest motiu, no hi ha cap dosi que hagi demostrat superioritat^{2,12}.

Amb l'evidència científica de la qual disposem avui en dia, no hi ha suficients estudis que avalin l'inici precoç de cap dels anticoagulants orals, inhibidors de la glicoproteïna IIb/IIIa o heparines. Tampoc existeix evidència consistent sobre el moment adequat per a reiniciar el tractament anticoagulant en pacients amb fibril·lació auricular no valvular després d'un ictus, encara que s'ha suggerit que en els casos lleus hauria de ser a les 72h i, en els casos més greus, 12 dies després.

En prevenció secundària també serà important el tractament de la dislipèmia; es consideraran pacients d'alt risc aquells amb colesterol total ≥ 200 mg/dl o LDL ≥ 100 mg/dl. Així doncs, el *gold standard* de tractament serà una estatina d'alta potència (atorvastatina 40-80mg o rosuvastatina 20-40mg) per a reduir $\geq 50\%$ el LDL. A aquesta podrà associar-se ezetimiba si no s'aconsegueix el lliandar objectiu amb les estatinas a dosis màximes. Si aquesta combinació fracassés, podria addicionar-se algun dels fàrmacs més innovadors com l'àcid bempedoic, l'incisiran o un inhibidor de la PCSK9 (alirocumab o evolocumab)^{2,5}.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Dona de 46 anys, amb antecedents patològics d'esclerosi tuberosa, paràlisi cerebral infantil, epilèpsia secundària, heminefrectomia, malaltia renal crònica (MRC), obesitat, edemes en membres inferiors, afàsia i dependència per a les ABVD amb un valor de 5 en l'escala modificada de Rankin (discapacitat greu). Com a medicació habitual pren: AAS

100mg/24 h, furosemida 40mg/24 h, valproat sòdic (VPA) 500mg/8h, fenobarbital (FEN) 50mg/24 h i levetiracetam (LEV) 1000mg/8 h.

El 25/12/2021 és portada al nostre centre pel Sistema d'Emergències Mèdiques després d'activar-se el codi ICTUS, ja que presentava feblesa en membres esquerres de 4 hores d'evolució. A l'exploració es va observar hemianestèsia esquerra, hemiplegia fascio-braquio-crural esquerra, possible hemianòpsia homònima esquerra que no van ser valorables per absència basal de la parla o l'obediència a ordres. Es va orientar com ictus greu en presentar un NIHSS de 17 punts. Malgrat això, la pacient va presentar un TAC normal. Es van trobar lesions de l'esclerosi tuberosa i es van evidenciar nidus vasculars suggestius d'angiopatia cerebral proliferativa. Amb tot això se li va diagnosticar un ictus isquèmic en territori de l'artèria cerebral mitja dreta.

Malgrat portar 4 hores d'evolució, la pacient presentava un risc augmentat de sagnat per aquesta angiopatia. En pacients amb lesions en el sistema nerviós central, com aquesta malformació arteriovenosa, està contraindicada el tractament amb l'alteplasa. D'altra banda, cal destacar que el tractament s'ha de valorar de manera individualitzada, i atès l'estat funcional basal de la pacient en qüestió, no anava a veure's beneficiada del tractament de reperfusió. En aquests casos és preferible aplicar el principi hipocràtic "*Primum non nocere*", el primer principi de la medicina és no fer mal, per la qual cosa es va desestimar el tractament.

Durant les primeres hores a urgències, l'equip mèdic va contactar amb el Servei de Farmàcia per a realitzar una interconsulta sobre les dosis per via parenteral equivalents de la medicació anticomicial oral que prenia en el tractament domiciliari habitual fins a la realització del test de disfàgia necessari en aquests casos, que va ser

negatiu a 3 textures i diferents volums. Es va aprofitar la interconsulta per a dur a terme la conciliació i validació farmacèutica integral del tractament de la pacient a l'ingrés.

La pacient presentava un bon control de l'epilèpsia, però no tenia nivells de control previs dels fàrmacs anticomicials que rebia. Tenint en compte els factors de la pacient que podrien alterar els nivells farmacocinètics d'aquests fàrmacs, com l'obesitat o la MRC i en tractar-se d'una pacient monorrena, es va aprofitar l'ingrés per a fer una anàlisi farmacocinètica de control i adequar el tractament en cas que fos necessari.

En la unitat d'ictus del centre hospitalari la pacient va evolucionar favorablement reduint el valor de l'escala NIHSS a 4 punts, sent donada d'alta a domicili el dia 31/12/2021 amb posterior seguiment en consultes externes de neurologia i rehabilitació.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 1: CONCILIACIÓ I VALIDACIÓ FARMACÈUTICA

Subjectiu

- Hemianestèsia esquerra, hemiplegia fascio-braquio-crural esquerra i possible hemianòpsia homònima esquerra.
- Test de disfàgia pendent.

Objectiu

- NIHSS=17 punts.
- TC confirmatori d'ictus isquèmic en territori de l'artèria cerebral mitja dreta.

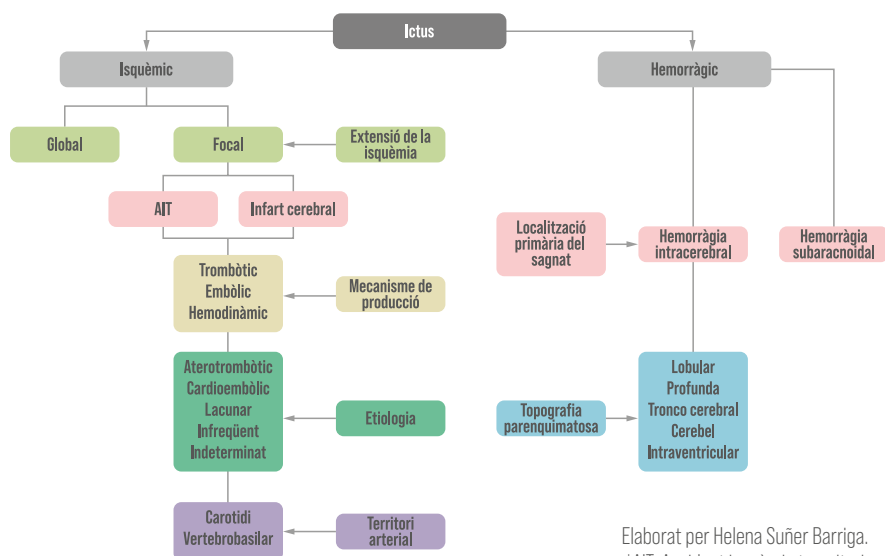
Anàlisi

Quan un pacient pateix un ictus isquèmic en el qual es pot veure compromesa la capacitat de deglució, s'ha d'evitar la via oral per a prevenir ennuegades i possible pneumònia per broncoaspiració, prioritzant inicialment la via enteral amb sonda nasogàstrica o la via parenteral fins a confirmar, amb el test de disfàgia, que la deglució està inalterada. Es recomana que aquesta prova es dugui a terme com més aviat millor.

La conciliació de la medicació en qualsevol ingrés o transició assistencial és indispensable.

Habitualment quan un pacient ingressa amb aquest diagnòstic, es retira tota la medicació no essencial o que pugui estar relacionada amb l'etiologia de l'ictus. Tampoc s'administren altres fàrmacs que afecten l'evolució de la malaltia, com per exemple antihipertensius o diürètics, ja que les PA objectiu després de sofrir un ictus són més elevades. No obstant això, és

Figura 1. Classificació de l'ictus i principals subtipus (Martínez, 2012).



Elaborat per Helena Suñer Barriga.
*AIT: Accident isquèmic transitori.

essencial realitzar una bona avaluació de la medicació necessària per a evitar errors de medicació iatrogènics per omisió de la medicació habitual.

Els protocols preconfigurats són una eina d'ajuda a la prescripció que evita errors de medicació per omisió, diferent dosi, via o freqüència, dada excessiva... i que a més facilita el procés de validació farmacèutica. En el nostre centre s'han consensuat amb neurologia preconfigurats per a: fibrinòlisi, trombectomia primeres 24h, ictus isquèmic o ictus hemorràgic. A la nostra pacient se li va pautar el protocol d'ictus isquèmic.

Pla

- Conciliar la medicació anticomicial habitual intercanviant les especialitats orals per les seves alternatives parenterals a dosis equivalents fins a la realització del test de disfàgia:

- VPA 500mg/8h via oral per 500mg/8h en perfusió endovenosa. La dosi endovenosa diària total ha de ser equivalent a la dosi oral diària repartida en almenys 4 preses.
- FEN 50mg/24h via oral per 50mg/24h via intramuscular. Totes dues vies són equivalents respecte a l'absorció del fàrmac.
- LEV 1000mg/8h via oral per 1000mg/8h via endovenosa. La biodisponibilitat oral absoluta és pròxima al 100%, considerant-se dosi bioequivalents.

- El VPA es considera un fàrmac perillós en formar part de la llista 2 de la *National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH) 2020* per risc reproductiu i/o en el desenvolupament, anteriorment inclòs en la llista 3 de la NIOSH 2016^{7,13,14}. Per aquesta raó des del Servei de Farmàcia es preparen xeringues precarregades de VPA 400mg/20mL amb adaptadors de seguretat de sistema tancat per administració endovenosa, garantint l'administració segura i

sense exposició del fàrmac a l'equip d'infermeria.

- Després del resultat negatiu del test de disfàgia per a 3 textures i diferents volums, es va revertir l'intercanvi del tractament anticomicial per via parenteral a la via oral que rebia prèviament, detectant en la validació farmacèutica una discrepància no justificada en la freqüència posològica del LEV, passant de 1000mg/8h a 1000mg/12h. Es comenta amb neurologia i s'adequa la freqüència posològica del LEV a 1000mg/8h via oral.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 2: CONTROL FARMACOCINÈTIC I ADEQUACIÓ DEL TRACTAMENT ANTICOMICIAL

Subjectiu

- Epilèpsia

Objectiu

- VPA: 64mcg/ml (50-125mcg/ml)
- FEN: 16,35mcg/ml (10-40mcg/ml)
- LEV: "mostra insuficient" (12-46mcg/ml)

Anàlisi

Es defineix com a crisi epilèptica als signes i símptomes derivats de l'activitat excessiva i hipersincrònica de les neurones del còrtex cerebral que es manifesta de manera brusca i curta en el temps. Es considera epilèpsia quan apareix una crisi epilèptica única no provocada si presenta factors de risc com lesions a escala cortical o dues crisis epilèptiques provocades separades més de 24h entre elles¹⁵. Concretament, la pacient presentava epilèpsia secundària a la paràlisi cerebral i l'esclerosi tuberosa, la qual podria veure's agreujada per l'angiopatia cerebral proliferativa detectada en l'ingrés. Com a tractament de l'epilèpsia refractària rebia 3 fàrmacs: VPA, FEN i LEV, amb els quals mantenia un bon control de la patologia.

Els fàrmacs anticomicals presenten unes característiques farma-

cocinètiques específiques. El VPA presenta una elevada unió a proteïnes plasmàtiques, la qual és saturable, és important tenir-ho en compte en pacients amb hipoalbuminèmia, població geriàtrica o pediàtrica i embarassades, i corregir les concentracions de VPA en funció de l'albumina si no es pot determinar el VPA lliure. A més, s'associa amb neurotoxicitat en nivells superiors a 175mcg/ml. El FEN pot requerir dosis més elevades en crisis parcials que en crisis generalitzades. El LEV presenta un aclarament plasmàtic depenent de la funció renal, no obstant això, la petita fracció eliminada per metabolisme hepàtic pot veure's influenciada per fàrmacs inductors com el FEN^{7,16}.

La variabilitat interindividual, les condicions de la pacient (MRC, obesitat, edemes en membres inferiors...), l'estret marge terapèutic d'alguns dels fàrmacs, la variació dels nivells de forma no lineal, fan necessària el monitoratge farmacocinètic per a individualitzar les dosis i realitzar un seguiment tant del control clínic dels símptomes com dels nivells plasmàtics.

Pla

Mantenir tractament antiepilèptic sense canvis. Pacient amb epilèpsia controlada amb nivells de VPA (amb valor d'albumina normal) i FEN en rang terapèutic.

Recomanar repetir l'anàlisi de nivells de LEV a consultes externes. No es va rebre el resultat de LEV durant l'ingrés, ja que es va realitzar en un laboratori extern; en arribar, el resultat indicava "mostra insuficient", per la qual cosa no es van poder determinar.

DISCUSSIÓ

L'interès del cas clínic exposat radica en mostrar el valor assistencial del farmacèutic en una patologia tan prevalent com és l'ictus

isquèmic. El rol del farmacèutic comença abans de l'aparició de l'ictus. L'educació per a la salut es realitza des de la farmàcia d'atenció primària i des de la farmàcia comunitària, promocionant hàbits saludables, realitzant campanyes contra el tabaquisme i fent seguiment dels pacients amb hipertensió o diabetis. També es fomenta la reducció dels factors de risc associats a aquesta patologia^{17,18}.

Diversos estudis han demostrat millors resultats en els pacients quan hi ha un farmacèutic clínic integrat en els equips multidisciplinaris d'urgències en: menor temps fins a l'administració d'alteplasa, la reducció d'errors en els càlculs de dosis, la utilització dels antihipertensius prefibrinòlisi d'acord amb les guies clíniques o la conciliació de la medicació¹⁹.

Cal destacar la contribució durant l'ingrés evidenciada en les intervencions farmacèutiques d'aquest cas, en la recomanació de les especialitats de

la medicació anticomicial via parenteral a dosis equivalents, el seguiment farmacoterapèutic per a evitar errors de medicació o en l'elaboració i estandardització de fàrmacs peril·losos, la qual cosa facilita l'administració i incrementa la seguretat del personal d'infermeria. La individualització posològica del tractament antiepilèptic sobre la base dels paràmetres farmacocinètics, posen en relleu que l'atenció farmacèutica ha de col·locar al pacient en el centre i no una patologia o tractament concret. La conciliació a l'alta és una prioritat en aquesta malaltia de cara a garantir una correcta prevenció secundària¹⁶.

La continuïtat assistencial per part de la farmàcia comunitària una vegada el pacient ha estat donat d'alta és de vital importància per a conscienciar del benefici de ser adherent a la medicació com els antiagregants, antihipertensius, hipolipemians o anti-diabètics. Atès l'actual problema de

desproveïment de fàrmacs com per exemple VPA o alguns antidiabètics, el paper del farmacèutic comunitari és crucial al ser el primer contacte del pacient, assessorant-lo per a garantir l'adquisició del tractament.

CONCLUSIÓ

La farmàcia és una disciplina que abasta els diferents àmbits assistencials de la sanitat, des de l'usuari de la farmàcia comunitària, passant pel pacient en seguiment per l'atenció primària fins al que requereix atenció especialitzada. El farmacèutic s'ha erigit en un dels professionals referents en qualitat assistencial i seguretat clínica. Una malaltia tan habitual i transversal com l'ictus isquèmic permet veure el diferent paper d'aquest professional sanitari en els diversos nivells assistencials, essent en tots ells una peça clau en la consecució dels objectius terapèutics. ■

Bibliografia

1. Cuéllar RS. Ictus. Panorama Actual Med. 2016; 40(398): 976-91.
2. Protocol de diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals. Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Actualització 2018.
3. Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et. al. "New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke." Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):502-8. doi: 10.1159/000210433.
4. Martínez-Vila E, Irimia Seira P. Terapèutica de los ictus. En: Terapèutica farmacològica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos. Madrid: CGCOF; 2012. pp. 349-370
5. Forero Díaz L, Moya Molina MA. Protocolo De Manejo Del Ictus Isquémico Agudo. Hospital Puerta del Mar. Capítulo 5, Tratamiento de la fase aguda: tratamiento endovascular.
6. Grupo RedFaster de la SEFH. "Taller 15. FARMIC - Farmacéutico clínico en código ictus y código infarto: El faro que ilumina entre urgencias y UCI" [Internet]. 25 octubre de 2021. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=HcdQatFmNmAGt=ls>
7. AEMPS. Ficha técnica: Levetiracetam, Fenobarbital, Valproato y Alteplasa.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et. al. "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Stroke. 2019 Dec;50(12):e440-e441.
9. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, et. al. "Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study." J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Jul;77(7):826-9. doi: 10.1136/jnnp.2005.086595.
10. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, et. al. "Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update." Stroke. 2003 Mar;34(3):799-800. doi: 10.1161/01.STR.0000056944.42686.1E.
11. Barón Esquivias G, Castro Campos JL, García Estepa R, et. al. [2023]. Guía de práctica clínica sobre prevención secundaria de ictus. Actualización. 10.46995/gpc_625.
12. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et. al. "Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomized trials." Lancet. 2016 Jul 23;388(10042):365-375. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8.
13. Wolters Kluwer. UpToDate® - Drugs information [Internet]: "Valproate" y "Phenobarbital".
14. Connor TH, MacKenzie BA, Debord DG et. al. NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings 2020. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, CDC.
15. Protocol de diagnòstic i tractament de les epilèpsies. Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Actualització 2011.
16. Grupo PK-gen de la SEFH. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. Farm Hosp. 2011; 35(6):326-339.
17. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. "Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775385 individuals and 12539 strokes." Lancet. 2014 Mar 6. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4.
18. GBD 2019 Stroke Collaborators. "Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019." Lancet Neurol. 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
19. Gosser RA, Arndt RF, Schaafsma K, et. al. "Pharmacist Impact on Ischemic Stroke Care in the Emergency Department." J Emerg Med. 2016 Jan;50(1):187-93. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.07.040.

Beneficis cutanis de la Chebula, actiu ayurvèdic

RESUM

Les demandes globals de plantes medicinals per trobar nous principis actius biològicament actius estan augmentant de manera notòria donada la seva disponibilitat local, el seu origen natural, i el fet de tenir majors marges de seguretat i menors o nuls efectes secundaris.

Terminalia Chebula Retz és un arbre que pertany a la família de les Combretàcies i està àmpliament distribuït arreu d'Àsia. És conegut per altres noms com ara Haritaki (sànskrit i bengalí), Harad (hindi) o Harro (nepalí) i s'utilitza àmpliament a la medicina ayurvèdica. En el Tibet se'l coneix com el "rei de la medicina". *Terminalia chebula Retz* és una de les espècies més explorades farmacològicament.

L'objectiu d'aquest article és revisar la informació científica publicada per avaluar els potencials beneficis específics de la *Terminalia Chebula* per a la cura de la pell, com ara prevenció del fotodany dèrmic, atenuació d'hiperpigmentacions i retard de l'envelliment cutani entre d'altres.

INTRODUCCIÓ

MEDICINA TRADICIONAL AYURVÈDICA

Ayurveda és una tradició curativa utilitzada fa 5.000 anys, arrelada a la cultura índia antiga, a la qual de vegades es refereix com a "mare de tota curació". Aquest vast cos de coneixements curatius ha cridat recentment l'atenció dels investigadors mèdics occidentals a la recerca de nous compostos terapèutics a causa de les

preocupacions sobre les terapèutiques habituals, moltes d'elles invasores, costoses i potencialment tòxiques. Segons l'OMS, aproximadament el 80% de la població mundial depèn principalment de la medicina tradicional basada en plantes per a la seva necessitat d'atenció primària.¹

Els sistemes de curació tradicional a tot el món que fan ús de remeis a base de plantes són un recurs important per al descobriment de fàrmacs moderns.

En el *screening* de plantes medicinals, els científics van descobrir una de les plantes medicinals més venerades, *Terminalia Chebula Retz* (TC), la qual va mostrar una sèrie d'activitats medicinals gràcies a la presència d'un gran nombre de diferents tipus de fitoconstituents. El fruit de l'arbre posseeix diversos beneficis per a la salut i s'ha fet servir a la medicina tradicional com a remei casolà front diverses malalties humanes des de l'antiguitat.¹

TERMINALIA CHEBULA

TC és un arbre de flors perennes i les seves fulles, fruits, llavors i escorces s'utilitzen àmpliament en la medicina tradicional. És una planta amb activitat antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antioxidant, antidiabètica, cardioprotectora, hepatoprotectora, neuroprotectora, antiinflamatòria i antienvelliment.^{2,3}

TC, també conegut com a Myrobalan chebulic o Haritaki, és un arbre caducifoli, de la família de les Combretàcies, originari del sud d'Àsia. El fruit de l'arbre és conegut pel seu ús gene-

Eulàlia Mateu Martínez

Llicenciada en farmàcia. Cosmètics marketing & Business development advisor.

Paraules clau:
Chebula
Antioxidant
Antibacterià
Antiinflamatori
Antienvelliment

FIGURA 1. Algunes de les activitats farmacològiques de la Terminalia Chebula Font: Manisha Nigam et al.¹



ralitzat en la medicina tradicional i és reconegut com a font d'actius terapèutics per tractar diverses condicions de salut -incloent-hi diabetis, aterosclerosi, restrenyiment, hemorroides, artritis i al·lèrgies entre d'altres – gràcies a les seves propietats antibacterianes, antifúngiques, antioxidants, antiinflamatòries i antienvelliment.³

Les activitats farmacològiques de TC a la pell es poden atribuir als diversos fito constituents que es troben als fruits.⁴

COMPOSICIÓ DELS FRUITS DE TERMINALIA CHEBULA

TC té una plèthora de principis actius.

Els fruits de TC són àmpliament reportats pel seu alt contingut en compostos fenòlics que inclouen àcids fenòlics, tanins i flavonoides, així com per un elevat contingut en vitamina C (àcid ascòrbic) i glucòsids i olis essencials.^{1,2,3,4}

Àcids fenòlics com l'àcid gàl·lic i àcid el·làgic; tanins del tipus hidrolitzable, com terflavina A, terchebulina, punicalagina, àcid chebulagic, àcid chebulinic i corilagina i galoil glucosa entre d'altres; flavonoides com rutina, quercetina, derivats metilats de la quercetina i kaempferol.^{2,3}

Sacàrids com D-glucosa, D-fructosa, àcid quínic i àcid shikimic també estan presents entre els olis essencials, els més nombrosos són l'àcid palmític, furfural, fenil acetaldehid i 5-metil furfural². També conté triterpenoides com l'àcid arjúnic i l'àcid arjunòlic.³

En el que respecta a la pell, tanins com l'àcid chebulàgic i l'àcid chebulínic, així com altres tanins menors i l'àcid gàl·lic i àcid el·làgic, semblen ser responsables de la majoria dels beneficis cutanis de l'extracte de TC^{2,4,5} però l'abundància, l'estabilitat i bioactivitat d'aquests compostos poden variar segons el protocol d'extracció utilitzat, sents els més habituals l'extracte aquós, etanòlic o metanòlic.⁴

Els extractes de fruits de TC disponibles comercialment contenen aproximadament un 33% de tanins hidrolitzables encara que el contingut pot disminuir fins al 20%. És per això que per als estudis s'acostuma estandarditzar el contingut de tanins hidrolitzables a $\geq 50\%$.⁵

MÈTODE

Per elaborar aquest article, s'ha fet una exhaustiva revisió bibliogràfica dels estudis publicats sobre la Terminalia Chebula, a PubMed des de 2013 fins a l'actualitat, per avaluar l'activitat

farmacològica de la TC i el seu potencial interès per a la cura de la pell.

RESULTATS

ACTIVITATS FARMACOLÒGIQUES DE TERMINALIA CHEBULA

Acció antioxidant

Les fulles, l'escorça i el fruit de TC posseeixen una elevada activitat antioxidant. S'ha trobat que els compostos fenòlics són els responsables d'aquesta activitat.^{1'3} l'extracte metanòlic ha mostrat una excel·lent activitat eliminadora de radicals DPPH (2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo).^{1'3} L'extracte aquós de TC inhibeix l'activitat de xantina/xantina oxidasa.¹

Una elevada activitat antioxidant de l'extracte aquós de TC es va observar també estudiant la inhibició de la peroxidació lipídica induïda per radiació en microsomes de fetge de rata a diferents dosis. També es va trobar que l'extracte metanòlic inhibeix la peroxidació de lípids i contribueix a eliminar radicals hidroxil i superòxid *in vitro*.¹

Els resultats d'un altre estudi *in vitro* per mesurar la neutralització de les espècies reactives d'oxigen (ROS) de l'extracte de fruits de TC estandarditzat durant exposició a radiació UV, van mostrar que aquest va proporcionar una més eficient neutralització de ROS que el tocoferol. Un estudi comparatiu de fotoestabilitat versus tocoferol va demostrar que els fruits de TC mostren una activitat antioxidant de llarga durada quan són exposats a un simulador de radiació UV solar durant un període de temps equivalent a almenys 4 hores de llum solar exterior, en contrast amb l' α -tocoferol que va perdre tota la seva capacitat antioxidant dins de la primera hora d'exposició.⁶

Activitat antiinflamatòria

En 2013, Anwesa Bag et al. van testar un extracte hidroalcohòlic de TC versus control i versus indome-

tacina, fàrmac antiinflamatori estàndard, en un model de l'edema de pota posterior de rata, induït per una injecció plantar de suspensió de carragenina en solució salina normal. Els resultats van mostrar una inhibició del edema dosi-depenent i es va observar que l'extracte de fruits de TC va reduir significativament la inflamació a una dosi de 250 mg/kg, per via oral. Aquesta capacitat antiinflamatòria era gairebé igual a la produïda per una dosi de 5 mg/kg, per via oral d'indometacina.^{3,7}

Posteriorment es va investigar l'activitat antiinflamatòria de dotze compostos aïllats de l'extracte metanòlic dels fruits de TC, en funció del potencial d'inhibir la inducció de ciclooxigenasa-2 (COX-2) i l'òxid nítric sintasa (iNOS) en macròfags estimulats per lipopolisacàrids. Quatre dels dotze compostos (àcid arjunòlic, àcid arjunic, àcid chebulínic i 2,3,6-tri-O-galloil-β-D-glucosa), van reduir de manera eficient l'expressió de proteïnes d'iNOS i COX-2 en macròfags.^{3,8}

Activitat antibacteriana

TC va mostrar activitat antibacteriana enfront d'un gran nombre de bacteris patògens Gram positius i Gram negatius.¹

Els fruits secs immadurs de TC causen inhibició de *Klebsiella pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. L'extracte etanòlic dels fruits és altament efectiu enfront de *Bacillus subtilis*, *S. Epidermidis*, *S. Aureus*, *Salmonella Typhi* i *Pseudomonas aeruginosa*.¹

L'extracte aquós de TC inhibeix fortament el creixement de *Streptococcus Mutans*, bacteri que es troba a la saliva.^{1,9}

Activitat antivírica

TC va demostrar activitat antivírica enfront de Herpes virus simplex (HSV.2), citomegalovirus, virus de la influença i virus de la immunodeficiència humana tipus 1 (HIV-1).^{1,3,10}

Acció antifúngica

L'extracte aquós de TC presenta activitat antifúngica enfront de una sèrie de dermatòfits i llevats. És efectiu contra el llevat *Candida albicans* i dermatòfits com *Epidermophyton Flocosum*, *Microsporium gypseum* i *Trichophyton rubrum*.¹

L'acció enfront de les Càndides dels extractes metanòlics de TC també va ser avaluada i es va trobar que és actiu contra *Candida albicans* resistent al clotrimazol. A més d'això s'ha reportat que el TC és actiu enfront de *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Alternaria alternata*, *Helminthosporium tetramera*, *Fusarium oxysporum*, *Phytophthora capsica* i *Fusarium Solani*.³

POTENCIAL ÚS DERMATOLÒGIC DE TERMINALIA CHEBULA

Donades les activitats farmacològiques provades de TC, el seu ús resulta potencialment interessant per a:

Prevenició fotodany dèrmic

La repetida exposició a UVB provoca una degradació del col·lagen que resulta en un aspecte envellit de la pell. El mecanisme subjacent a la degradació del col·lagen és la generació de diverses ROS que activen la via que indueix l'expressió de metal·lo proteïnases de matriu (MMP) -enzims que degraden el col·lagen - en fibroblasts de pell humana.

En 2016 Yakaew et al., mitjançant l'ús de fibroblasts de pell humana i un model de ratolins, van mostrar que l'extracte etanòlic de fruits de TC redueix l'expressió de les metal·lo proteïnases de matriu MMP-1 i MMP-13 produïdes per la radiació UV, juntament amb una regulació a l'alça de col·lagen tipus 1 en fibroblasts de pell humana irradiats amb UV. Això suggereix l'efecte preventiu de TC enfront del fotodany dèrmic induït per la radiació UV.^{2,11}

Atenuació hiperpigmentacions

Un extracte metanòlic de TC es va normalitzar segons el contingut fenòlic total. L'assaig MTT – assaig colorimètric que mesura l'activitat metabòlica cel·lular – es va utilitzar per avaluar la citotoxicitat i la determinació del contingut de melanina. L'activitat d'inhibició de la tirosinasa es va testar en cèl·lules B16/F10, fent servir àcid kòjic com a compost despigmentant de referència. Els resultats van mostrar una reducció de la melanina intracel·lular de l'extracte de TC superior a l'obtinguda amb àcid kòjic així com una inhibició de la tirosinasa estadísticament significativa a concentracions no citotòxiques.¹²

Aquests resultats suggereixen que TC podria inhibir la melanogènesi en concentracions no tòxiques i seria un bon candidat per a estudis posteriors.¹²

Retardar l'envelliment cutani

En 2010 Satardekar i Deodhar van examinar l'efecte d'extractes hidroalcohòlics de fruits secs de TC sobre l'activitat dels enzims hialuronidasa i elastasa – que hidrolitzen l'àcid hialurònic de la matriu extracel·lular ECM i degraden les fibres elàstiques de la dermis respectivament- així com sobre la proliferació de fibroblasts i la síntesi de col·lagen *in vitro*. Van demostrar que l'extracte de fruits de TC inhibeix els enzims hialuronidasa i elastasa de manera dosi-dependent i estimula la proliferació de fibroblasts i la síntesi de col·lagen soluble total *in vitro*. Aquests resultats ja recomanaven el potencial dels extractes de TC per facilitar el retard en l'envelliment de la pell.¹³

Al mateix any, Manosroi et al. van testar *in vitro* l'activitat anti oxidativa, l'activitat inhibidora de la MMP-2 i l'activitat estimuladora de la producció de fibroblasts de pell humana de diversos extractes de plantes medicinals inclòs un extracte aquós de TC i àcid ascòrbic. Els resultats van concloure

que l'extracte de TC va mostrar la més elevada eliminació de radicals DPPH de tots els extractes així com una inhibició de la producció de MMP-2, que era 1,37 vegades superior a la de l'àcid ascòrbic i una estimulació de la síntesi de fibroblasts superior a la dels altres extractes de plantes i a la de l'àcid ascòrbic.¹⁴

Investigacions de Chaudhuri et al. en 2015, van documentar que l'extracte estandarditzat de fruits de TC exerceix efectes antienvelliment de la pell tant preventius com reparadors.

Els efectes preventius es van avaluar mesurant l'extinció de ROS, la inhibició de les metalloproteïnes de la matriu (MMP), la producció atenuada de productes finals de glicació avançada (AGE) -que normalment s'acumulen en col·lagen i elastina amb l'edat- i inhibició de la tirosinasa -que podria ajudar a gestionar pigmentacions irregulars com melasma, lentigen solar, hiperpigmentació postinflamàtoria i promoure un to de pell més uniforme-, així com la inhibició de la lipooxigenasa (LOX) i la modulació de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que resulten en una minimització del dany cutani induït per la inflamació.⁵

Els efectes restauradors van ser testats mitjançant avaluació de l'estimulació significativa de la producció de col·lagen tipus I i III en fibroblasts de pell humana normal i la inhibició de la hialudrodinasa.⁵

Aquests efectes restauradors antienvelliment van ser confirmats el 2020 per Swindell et al. amb estudis de *microarrays* que van demostrar que l'extracte de fruits de TC augmentava l'expressió dels gens associats amb l'establiment de la barrera cutània i l'homeòstasi de l'aigua, així com amb una major expressió de components de la ECM, inclosos col·làgens i proteoglicans, alhora que inhibeixen els enzims MMP que fomenten la degradació de l'ECM.¹⁵

A més, molts d'aquests beneficis obtinguts amb models *in vitro* es van confirmar en un estudi clínic de 12 setmanes en 17 dones de 40 a 65 anys amb signes de fotoenvelliment, on l'aplicació d'una formulació amb 1% d'extracte estandarditzat de fruits de TC en comparació amb el seu placebo, va estimular significativament la hidratació de la pell, elasticitat i fermesa, pigmentació de la pell, sequedat i aspror, i disminució de l'aparença de línies fines. A més, proves de perfilometria, emprant rèpliques de silicona, van permetre avaluar la disminució de la rugositat de la superfície de la pell i la disminució de la profunditat de les arrugues.⁵

Teràpia coadjuvant per tractament Acne vulgar

Un estudi doble cec de 2022 de Chakkalakal et al. va tenir com a objectiu determinar si la suplementació oral d'extracte de fruits de TC podia modular la producció de seu de la pell i reduir l'aparició d'arrugues.

L'estudi es va fer en 38 dones sanes de 25 a 65 anys amb sobrepès (IMC : 25-35). 17 dones van prendre un placebo oral i 21 dones van prendre TC (càpsula de 250 mg de Synastol®, estandarditzat en 70% de tanins hidrolitzables, dels quals $\geq 20\%$ d'àcid chebulínic i $\geq 10\%$ d'àcid chebulàgic i contingut de $<5\%$ àcid gàl·lic) dues vegades al dia durant vuit setmanes.⁴

Es va utilitzar un sistema de recollida d'imatges facials i d'anàlisi per avaluar l'aspecte facial i la severitat de les arrugues, així com eines estandarditzades i no invasives per mesurar la hidratació facial, la producció de seu, la pèrdua d'aigua transepidermica, l'índex de melanina i l'índex d'eritema.

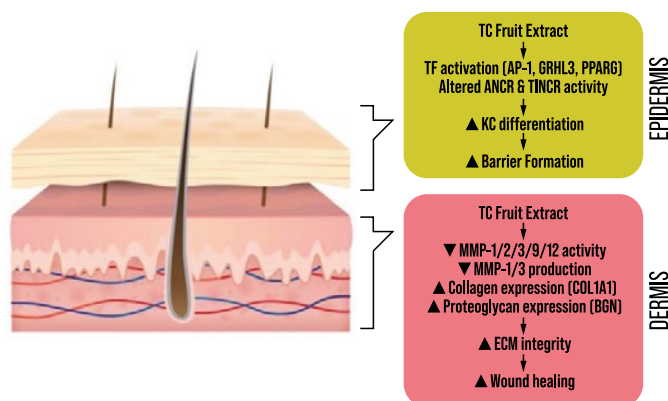
Després de vuit setmanes, la suplementació oral de TC va produir una disminució significativa de 33% de la taxa d'excreció de seu al front en comparació amb un increment del 29% amb el placebo, en un subgrup amb pell més grassa i taxa basal d'excreció de seu de 80 ug/cm2.

L'eritema de galtes va disminuir en el grup amb TC en un 2,2%, mentre que en el grup amb placebo va augmentar en un 1,5 %. Les arrugues facials van disminuir un 4,3% en el grup amb TC i van augmentar un 3,9% en el grup amb placebo.

Els resultats suggereixen que la suplementació oral amb extracte de TC estandarditzat amb tanins hidrolitzables altament enriquits podria reduir l'excreció de seu, especialment en persones amb alta excreció de seu inicial (pell greixosa) i podria millorar paràmetres com l'eritema facial i la severitat de les arrugues facials.⁴

Calen, però, estudis futurs per poder considerar la suplementació oral amb TC com a teràpia adjuvant per a l'acne vulgar.

FIGURA 2. Mecanismes d'acció hipotetitzats per la TC sobre la formació e integritat de la barrera cutània.
Font: Krzysztof Bojanowski et al.¹⁵



Cicatrització de ferides

Un estudi de 2010 de Li et al. va mostrar que l'administració tòpica de tanins extrets dels fruits immadurs de TC en ferides dèrmiques de rata va accelerar la cicatrització com indicaven la millora de les taxes de contracció de les ferides i la disminució del període d'epitelització, probablement degut a la seva activitat antimicrobiana i angiogènica.¹⁶

En un estudi *in vitro* de Singh et al. en 2014, es va explorar la concentració òptima de diversos extractes orgànics i aquosos de TC per influenciar l'activitat metabòlica en línies cel·lulars de queratinòcits i fibroblasts mitjançant un assaig MTT el qual va mostrar que ambdós tipus de cèl·lules eren metabòlicament més actives en presència dels extractes de TC; la proliferació de fibroblasts va ser de forma controlada i podrien actuar com a substrat per a la proliferació de queratinòcits durant el procés inicial de cicatrització de ferides i posteriorment podrien facilitar la reparació dèrmica completa.¹⁷

Aquests resultats indiquen que diferents extractes de TC es podrien utilitzar com a components bioactius per millorar la taxa de cicatrització de ferides, augmentant la proliferació cel·lular per a la regeneració de teixit en casos de cremades o altres lesions en les quals una proliferació controlada de fibroblasts i una proliferació més significativa de queratinòcits són necessàries.¹⁷

Dany causat per contaminació ambiental

Un estudi clínic de Randhawa i Chaudhuril publicat en 2021 tenia per objectiu avaluar la capacitat de l'extracte de fruits de TC estandarditzat per proporcionar una protecció antioxidant de llarga durada, protegir les cèl·lules de la pell de l'estrès oxidatiu i inflamatori induït per partícules en suspensió (PM) de contaminació ambiental i millorar els signes visibles de

dany a la pell facial en subjectes exposats crònicament a un entorn d'alta contaminació en un estudi clínic de 8 setmanes.⁶

L'estudi va tenir lloc a Bangalore, Índia, amb 52 dones sanes de fototips III, IV i V d'edats compreses entre 35 i 50 anys, i que complien els criteris d'inclusió: exposició crònica a la contaminació ambiental en els darrers 5 anys, pell de normal a seca amb uns valors de corneometria fins a 35.

L'extracte de fruits de TC és soluble en aigua i es va incorporar a una formulació O/W per a l'estudi clínic. Les participants van ser instruïdes per aplicar la formulació que contenia un 1% d'extracte de fruita TC estandarditzat o el placebo a la cara sencera dues vegades al dia, en capa fina. La mesura de resultat principal va ser l'avaluació del dermatòleg de cinc paràmetres de la pell: textura de la pell, fermesa, hidratació, to de pell uniforme i lluminositat, a les setmanes 2, 4, 8, respectivament. Resultats secundaris inclouen el qüestionari subjectiu de tolerància a la setmana 8.

L'estudi clínic va resultar estadísticament significatiu en les puntuacions dels dermatòlegs i en les autoavaluacions dels subjectes en comparació amb el placebo.⁶

A més, el tractament d'un cultiu de queratinòcits humans amb extracte de fruits de TC abans de ser estressat amb PM de contaminació urbana, els protegeix front l'augment de ROS intracel·lular, inhibeix l'alliberament de citocines inflammatòries IL-6 i IL-8 i protegeix els lípids de membrana contra la peroxidació lipídica.⁶

Aquests estudis validen l'ús d'aquest extracte de fruits de TC estandarditzat no només com un restaurador per disminuir els signes visibles de danys existents, sinó també com a preventiu per ajudar a defensar la pell dels danys causats per l'exposició crònica a la contaminació ambiental.⁶

Higiene oral

La càries dental és una malaltia infecciosa bacteriana crònica d'alta prevalença causada per la placa, una colònia bacteriana dipositada a la superfície de les dents i els teixits de les genives. *Streptococcus mutans* és un bacteri cariogènic primari que es troba habitualment a la cavitat oral humana. La glicosiltransferasa i la fructosiltransferasa converteixen els sacàrids en polímers insolubles com glucans i fructans que s'adhereixen a la superfície de l'esmal dentari i faciliten el creixement dels bacteris.⁹

Un extracte etanòlic dels fruits de TC es va posar en contacte amb *S. mutans* per observar l'activitat antibacteriana de l'extracte i així es van analitzar la difusió en disc, la concentració inhibidora mínima (MIC), la concentració bactericida mínima (MBC) i la unitat formadora de colònies (CFU). La formació de glucans es va mesurar mitjançant el filtrat de medi de cultiu bacterià i sacarosa.⁹

Aquest estudi va mostrar que l'extracte de TC posseïa activitat anticàries mitjançant la inhibició de la formació de glucans i expressió gènica relacionada, així com efectes antibacterians a concentracions no citotòxiques de l'extracte de TC.

Per tant, seria interessant afegir extracte de TC als productes d'higiene bucal, a causa de les seves propietats antibacterianes, per a gestió de la càries dental.⁹

Millorar els símptomes de la dermatitis atòpica

Un estudi de 2022 de Hye Jin Kim et al. va investigar els efectes terapèutics de l'extracte aquós de TC en un model *in vivo* de ratolí amb dermatitis atòpica (DA) i el mecanisme antiinflamatori *in vitro*.

Per a l'estudi *in vivo*, la DA va ser induïda per l'extracte de *Dermatophagoides farinae* en ratolins. Després de 14

dies d'administració oral, els efectes de les concentracions de TC de 30, 100 i 300 mg/kg van ser analitzats mitjançant l'avaluació visual dels canvis morfològics; es van mesurar els nivells sèrics de quimiocines inflamatòries/citocines, immunoglobulina E (IgE), histamina i altres mediadors de la inflamació, així com la infiltració de mastòcits.¹⁸

Per a l'anàlisi *in vitro* van utilitzar cèl·lules HaCaT (línia cel·lular de queratinòcits immortals transformats espontàniament de la pell humana adulta, àmpliament utilitzada en la investigació científica per la seva alta capacitat per diferenciar-se i proliferar *in vitro*) que van ser estimulades per interferó gamma i factor de necrosi tumoral alfa (IFN γ /TNF- α).

Els resultats van mostrar que l'administració de TC a l'estudi *in vivo*, va alleujar significativament els símptomes de DA *in vivo* i va disminuir el gruix

de l'orella, el *Score* de dermatitis, la queratinització i infiltració de mastòcits. També va provocar una disminució dels nivells sèrics d'IgE, histamina i mediadors relacionats amb la inflamació en comparació amb els del grup control.

En l'estudi *in vitro*, TC va regular a la baixa l'expressió de factors inflamatoris com les quimiocines inflamatòries RANTES i MDC en cèl·lules HaCaT estimulades per IFN γ /TNF- α .¹⁸

Aquests resultats fan preveure que l'extracte de TC i els seus components podrien ser potencials fàrmacs terapèutics per a la DA.¹⁸

DISCUSSIÓ

Amb recerques científiques legítimes, es pot assenyalar *Terminalia chebula* com una planta amb un gran ventall d'aplicacions terapèutiques. L'ampli espectre d'activitats biològi-

ques de TC s'ha documentat en nombroses condicions fisiopatològiques i s'ha trobat relativament segur.

CONCLUSIONS

En conjunt, els estudis publicats avalen que l'extracte estandaritzat de fruits TC com a ingredient per a la cura de la pell té capacitat per **contribuir a retardar els processos d'envelliment cutani**, així com els efectes a llarg termini per mantenir i promoure una arquitectura i un aspecte saludables de la pell, **accelerar la cicatrització de ferides i prevenir el fotodany dèrmic i el dany causat per contaminació ambiental**, i el seu ús sembla **potencialment interessant com a coadjuvant en el tractament d'hiperpigmentacions, acne, dermatitis atòpica i càries dental**, però calen més estudis per confirmar aquests efectes terapèutics. ■

Bibliografia

1. Anwesa Bag, Subir Kumar Bhattacharyya, Rabi Ranjan Chattopadhyay. The development of *Terminalia chebula* Retz. (Combretaceae) in clinical research. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(3): 244-252. Disponible a: doi: 10.1016/S2221-1691(13)60059-3
2. Rakibul Hassan Bulbul et al. A comprehensive review on the diverse pharmacological perspectives of *Terminalia chebula* Retz. *Heliyon*. 2022;8(8):e10220. Disponible a: doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10220.
3. Manisha Nigam et al. Fruits of *Terminalia chebula* Retz.: A review on traditional uses, bioactive chemical constituents and pharmacological activities. *Phytotherapy Research*. 2020;34:2518-2533. Disponible a: doi:10.1002/ptr.6702
4. Mincy Chakkalakal et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Supplementation with Standardized *Terminalia chebula* Fruit Extracts Reduces Facial Sebum Excretion, Erythema, and Wrinkle Severity. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12 (4), 1591. Disponible a: doi: 10.3390/jcm12041591
5. Ratan K. Chaudhuri and Zoia Lascu. *Terminalia chebula* for Preventive and Restorative Anti-aging Benefits. *Cosmetics and Toiletries*. 2015;130:32-48
6. Manpreet Randhawa et al. Standardized *Terminalia chebula* Fruit Extract: A Natural Ingredient That Provides Long-Lasting Antioxidant Protection and Reverses Visible Signs of Pollution-Induced Skin Damage. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2021;14 :1257-1269. Disponible a: doi: 10.2147/CCID.S326492
7. Anwesa Bag, Subir Kumar Bhattacharyya, Nishith Kumar Pal & Rabi Ranjan Chattopadhyay. Anti-inflammatory, anti-lipid peroxidative, antioxidant and membrane stabilizing activities of hydroalcoholic extract of *Terminalia chebula* fruits. *Pharmaceutical Biology*. 2013; 51(12):1515-20. Disponible a: doi: 10.3109/13880209.2013.799709
8. Min Hye Yang et al. Anti-inflammatory activity of constituents isolated from *Terminalia chebula*. *Nat Prod Commun*. 2014 :9(7):965-8. Disponible a: PMID: 25230505
9. Yea Ji Nam, Young Sun Hwang. Antibacterial and antioxidant effect of ethanol extracts of *Terminalia chebula* on *Streptococcus* mutants. *Clinical Experimental Dental Research*. 2021;7:987-994. Disponible a: doi: 10.1002/cre2.467
10. Ajay Kesharwani et al. Anti-HSV-2 activity of *Terminalia chebula* Retz extract and its constituents, -chebulagic and chebulinic acids. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017; 17(1):110. Disponible a: doi: 10.1186/s12906-017-1620-8
11. Swanya Yakaew et al. Ethanol extract of *Terminalia chebula* fruit protects against UVB-induced skin damage. *Pharmaceutical Biology*. 2016; 54 (11): 2701-2707. Disponible a: doi: 10.1080/13880209.2016.1179768
12. Akram Jamshidzadeh et al. *Quercus infectoria* and *Terminalia chebula* decrease melanin content and tyrosinase activity in B16/F10 cell lines. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2017; 5 (5): 270-277.
13. Satardekar K.V., Deodhar M.A. Anti-Ageing Ability of *Terminalia* Species with Special Reference to Hyaluronidase, Elastase Inhibition and Collagen Synthesis In Vitro. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2010; 2(3):30-34
14. Aranya Manosroi et al. In vitro anti-aging activities of *Terminalia chebula* gall extract. *Pharmaceutical Biology*. 2010; 48(4): 469-481. Disponible a: doi: 10.3109/13880200903586286
15. Krzysztof Bojanowski et al. A standardized *Terminalia chebula* fruit extract alters the expression of genes associated with skin architecture and barrier formation. *European journal of dermatology*. 2020; 30(5):469-492. Disponible a: doi:10.1684/ejd.2020.3882
16. Kun Li et al. Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 11:86. Disponible a: doi:10.1186/1472-6882-11-86
17. Dolly Singh et al. Effect of Extracts of *Terminalia chebula* on Proliferation of Keratinocytes and Fibroblasts Cells: An Alternative Approach for Wound Healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014. Disponible a: doi:10.1155/2014/701656
18. Hye Jin Kim et al. *Terminalia chebula* Retz. extract ameliorates the symptoms of atopic dermatitis by regulating anti-inflammatory factors in vivo and suppressing STAT1/3 and NF- κ B signaling in vitro. *Phytomedicine*. 2022; (104):154318. Disponible a: doi: 10.1016/j.phymed.2022.154318

Camamilla (*Matricaria recutita* L), estudiant-ne l'acció ansiolítica

RESUM

Segons dades del Ministeri de Sanitat, els problemes de salut mental més sovint registrats a les històries clíniques d'atenció primària són els trastorns d'ansietat. Els tractaments farmacològics actuals per al tractament de l'ansietat inclouen benzodiazepines i inhibidors selectius de la recaptació de serotonina o inhibidors de la recaptació de serotonina i norepinefrina (ISRS/ IRSN), però aquests tractaments no estan exempts de riscos (efectes indesitjables, riscos de dependència, tolerància, etc.). Com a resultat, moltes persones que pateixen ansietat solen buscar medicina complementària i integrativa, inclosos productes herbaris per tractar aquest trastorn. En els darrers anys, la camamilla (*Matricaria recutita*) una planta medicinal que coneixem per les seves propietats espasmolítiques i digestives, ha sigut objecte d'estudis per la seva possible acció ansiolítica. **Els estudis farmacològics i clínics són encara limitats, però els seus resultats són prometedors i suggereixen que certs extractes de camamilla poden ser eficaços i segurs per alleujar símptomes lleus a moderats d'ansietat**, però són necessaris més estudis per establir quins extractes i quines dosis poden constituir una opció segura i eficaç.

INTRODUCCIÓ

Segons dades del Ministeri de Sanitat, els problemes de salut mental més comunament registrats a les històries clíniques d'atenció primària són

els trastorns d'ansietat (126,9 casos per cada 1.000 habitants) amb una tendència creixent des del 2016. La prevalença d'aquests trastorns augmenta amb l'edat, afecta més les dones que els homes en totes les edats, i el 2021 (últimes dades recollides) va ser un 32,5% més gran que la del 2019 i un 101,4% més gran que la del 2016.

Generalment, a la població general sana, es poden presentar símptomes d'ansietat com a resposta a haver d'afrontar situacions estressants de la vida diària, però l'ansietat també pot obehir a un trastorn mental, o ser un dels símptomes de diferents patologies orgàniques o mentals. Quan la presència d'ansietat és el símptoma principal, té una intensitat severa i ocasiona una afectació important en la qualitat de vida d'aquesta persona, es podria considerar patològica i englobar-se dins del diagnòstic de trastorns d'ansietat¹.

Els factors de risc de patir ansietat o un trastorn per ansietat inclouen antecedents familiars, tòxics a l'embaràs, estil de criança, personalitat i factors desencadenants com l'estrès a causa de diversos problemes com els esdevinguts a la feina, en les relacions familiars o socials, etc.². També el dèficit de certs micronutrients com el ferro, àcid fòlic, seleni, calci, o vitamina B12, o altres nutrients com àcids grassos essencials o triptòfan, poden estar implicats en els trastorns d'ansietat², per això conèixer l'estat nutricional de les persones que pateixen ansietat també és important per a un maneig adequat i integral d'aquesta.

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:
Matricaria recutita L
Ansietat
Estudis clínics
Revisions
Metaanàlisi

El tractament pot ser psicològic o farmacològic, segons el tipus de trastorn d'ansietat, la gravetat i la decisió de la persona que té el trastorn. Davant la majoria dels trastorns d'ansietat es recomana que la persona primer rebi tractament psicològic amb teràpia cognitivo-conductual (TCC) encara que es poden combinar amb un tractament farmacològic. En general, iniciar el tractament en el moment de l'aparició de l'ansietat pot ajudar a evitar que es cronifiqui, s'agregui i que apareguin altres trastorns³.

Els tractaments farmacològics actuals per al tractament de l'ansietat inclouen benzodiazepines i inhibidors selectius de la recaptació de serotonina o inhibidors de la recaptació de serotonina i norepinefrina (ISRS/IRSN), però aquests tractaments no estan exempts de riscos (efectes indesitjables, riscos de dependència, tolerància, etc.). Com a resultat, moltes persones que pateixen ansietat solen buscar medicina complementària i integrativa, inclosos productes herbaris per tractar aquest trastorn³.

Pel que fa a l'ús de fitoteràpia, són diverses les espècies vegetals que de forma tradicional s'utilitzen per a trastorns lleus d'ansietat, nerviosisme o insomni. Les més comunes: lavanda, valeriana, passiflora, llúpol o melissa, han estat investigades i han mostrat diferents graus d'evidència.

En els darrers anys, una planta medicinal que comunament coneixem per les seves propietats espasmolítiques i digestives, però que també s'ha utilitzat de forma tradicional com a sedant suau, ha cridat l'atenció dels investigadors i ha començat a ser estudiada per la seva possible utilitat al tractament de símptomes lleus d'ansietat. Ens referim a la camamilla (*Matricaria recutita* L.).

En aquest article, es revisarà la literatura publicada per conèixer si aquesta avala el possible ús dels capítols florals de camamilla o dels seus extractes per alleujar els símptomes d'ansietat.

MÈTODE

Per elaborar aquesta revisió narrativa s'ha cercat informació a diferents bases de dades com PubMed, Academia.edu, Google Scholar, Science direct i ResearchGate, creuant les paraules: *Matricaria recutita*, *Chamomilla recutita*, *Matricaria chamomilla*, anxiety, pharmacological activities, clinical trials, safety i els operadors booleans "and" i "or". També s'han utilitzat com a fonts els informes d'avaluació de l'EMA de *Matricaria recutita* L., flors i *Matricaria recutita* L., aetheroleum. S'han exclòs els articles dels quals només se'n podia obtenir un resum.

RESULTATS

DESCRIPCIÓ BREU DE LA PLANTA

La denominació de camamilla s'empra en Espanya de forma comuna per a un gran nombre d'espècies vegetals, generalment pertanyents a la família de les asteràcies, per la qual cosa convé diferenciar-les pels noms botànics. Les més habitualment conegudes com a camamilles són: *Matricaria recutita* (manzanilla dulce, manzanilla común, manzanilla alemana en Castellà i Camamil·la, Camamilla, Camamirla en català), *Matricaria aurea* (manzanilla fina en castellà), *Chamaemelum nobile* (manzanilla amarga, manzanilla romana en castellà i Camamilla romana, Camamil·la romana, Camomilla romana), *Helichrysum stoechas* (manzanilla de pastor en castellà i flor de mort, flor de Sant Joan, flors de tot l'any, ramell de Sant Ponç, ramell de tot l'any, sempreviva borda en català) i *Santolina chamaecyparissus* (abrotano hembra, manzanilla de Mahón, manzanilla del Pirineo, té de Aragón en castellà i broida femella, camamil·la borda, esfernallac, guarda-roba en català). Totes elles, tenen també en comú el seu ús com a digestives.

La *Matricaria recutita* L. (sinònims: *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, *Matricaria chamomilla* L.), que és la que ens ocupa, és una planta, herbàcia, anual, que creix tant en terrenys cultivats com en guaret i no cal sembrar doncs torna a brollar cada any als mateixos terrenys on creix. Té una tija rectangular, dreta, ramificada amb fulles dividides de segments estrets, que creix fins a aproximadament els 50 cm d'alçada. Les flors terminals formen un capçal groc buit (sense escates, cosa que la diferencia d'altres camamilles) amb lígules blanques. Rebrot a la primavera i floreix a l'estiu.

PART UTILITZADA

La substància vegetal (droga vegetal) consisteix en els capítols florals

Imatge 1 *Matricaria recutita*. Font: Pixabay



secs, que segons la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 01/2008:0404) han de contenir un mínim de 4 mL/kg d'oli essencial i un 0,25% d'apigenina 7-glucòsid, tots dos respecte a la droga seca.

Així mateix, la Farmacopea Europea descriu dos preparats vegetals, l'oli essencial i l'extracte líquid:

- Oli essencial blau obtingut per destil·lació al vapor dels capítols florals o summitats florals fresques o seques de *Matricaria recutita* L. (Chamomilla recutita L. Rauschert). Hi ha 2 tipus d'oli essencial que es caracteritzen per ser rics en òxids de bisabolol o rics a (-)- α -bisabolol (Ph. Eur. 01/2008:1836).

- Extracte líquid produït a partir del capítol floral sec (Ph. Eur. 01/2008:0404). Contingut: mínim 0,30% d'oli essencial blau residual. L'extracte es produeix utilitzant una barreja de 2,5 volums d'una solució d'amoníac (NH₃) al 10% (m/m), 47,5 volums d'aigua i 50 volums d'etanol (96% (V/V)) (Ph. Eur. 01/2008: 1544).

COMPOSICIÓ QUÍMICA

Principals constituents de les flors de camamilla:

- oli essencial (0,3 – 1,9%): proazulens com matricina i matricarina, que es converteixen almenys parcialment durant la destil·lació al vapor

en blaus com camazulé.

- flavonoides (fins a un 6%) com apigenina-7-glucòsid (0,5%), apigenina i luteolina.
- lactones sesquiterpèniques com a matricina (0,03-0,2%).
- cumarines (0,01%-0,08%) com a herniarina i umbel·liferona.
- espiroèters (cis- i trans-en-en-dicicloèters).
- àcid fenòlic.
- polisacàrids.

Principals components de l'oli essencial de camamilla:

- sesquiterpens: blaus (2-18%), especialment camazulé.
 - (-)-alfa-bisabolol (fins a 50%)
 - òxids de bisabolol A i B
 - trans- β -farnesè (fins a 45%)
- espiroèters (20-30%) (cis- i trans-en-en-dicicloèters).

Imatge 2 *Matricaria recutita*. De Franz Eugen Köhler. Font: Wikipedia



ACTIVITAT FARMACOLÒGICA I MECANISMES D'ACCIÓ ANSIOLÍTICA ESTUDIATS:

Estudis farmacològics

El mode d'acció ansiolític de la camamilla (*Matricaria recutita*) encara no està ben establert. Diverses línies de recerca suggereixen que alguns dels seus components flavonoides poden afectar la neurotransmissió de l'àcid γ -aminobutíric (GABA), la noradrenalina (NA), la dopamina (DA) i la serotonina^{4,5} o modulant la neurotransmissió hipotalàmica, a través de l'eix pituitari-suprarenal⁶.

S'han fet treballs en model animal (ratolins i rates) amb components aïllats: apigenina i fraccions purificades de matricària. L'administració i.p. en ratolins d'apigenina, en dosis similars a les utilitzades per a les benzodiazepines clàssiques, va mostrar una clara activitat ansiolítica sense evidenciar efectes sedants o relaxants musculars i no es va detectar acció anticonvulsant, cosa que va portar a concloure que l'apigenina és un lligand per als receptors centrals de benzodiazepines que exerceix efectes ansiolítics i sedants lleus, però no

és anticonvulsiu ni miorelaxant (Viola et al. 1995)⁷. Altres treballs posteriors van suggerir que l'apigenina afecta els receptors de benzodiazepines de manera diferent dels lligands clàssics dels receptors de benzodiazepines (Salgueiro et al. 1997)⁸ i que compostos, diferents de l'apigenina, presents en extractes de matricària també poden unir-se als receptors de benzodiazepines i GABA al cervell i poden ser responsables d'alguns dels efectes sedants; encara que molts d'aquests compostos no estan identificats (Avallone et al. 1996, Medina et al. 1998)^{9,10}. Els resultats d'un treball posterior donen suport a aquestes hipòtesis i proposen que l'activitat inhibidora de l'apigenina sobre el comportament locomotor en rates no es pot atribuir a una interacció amb el receptor GABA(A)-benzodiazepina a causa de la manca d'efecte amb l'addició d'un agonista de benzodiazepina i que les propietats sedants de l'apigenina poden no ser degudes a un efecte directe sobre els receptors de benzodiazepines, sino a altres neurotransmissors (Avallone et al. 2000)¹¹.

L'informe d'avaluació de la EMA¹², conclou que les dades no clíniques donen suport a la plausibilitat d'ús de la camamilla, però que són limitades.

Assajos clínics

Els estudis clínics publicats són de moment escassos. A continuació, es resumeixen els resultats dels estudis trobats que, així mateix, es relacionen a la taula núm. 1 que recull els estudis farmacològics i clínics revisats.

Acció ansiolítica

- Un assaig de molt bona qualitat amb un disseny de dosis esglaonades, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo va provar l'eficàcia i la tolerabilitat del tractament amb extracte de *Matricaria recutita* (camamilla) en 61 pacients amb trastorn d'ansietat generalitzada (TAG) de lleu a moderat (Amsterdam et al. 2009)¹³.

L'estudi va ser dissenyat per detectar una diferència grupal estadística i clínicament significativa en el canvi al llarg del temps a les puntuacions totals de l'Índex d'Ansietat de Hamilton (HAM-A). Els resultats secundaris van incloure canvis en la puntuació de l'Inventari d'Ansietat de Beck, la puntuació de Benestar Psicològic, la puntuació de Gravetat de la Impressió Clínica Global i la proporció de pacients amb una reducció $\geq 50\%$ a la puntuació HAM-A inicial. Després de l'aleatorització, els pacients van rebre càpsules de 220mg d'un extracte de

camamilla estandarditzat a un contingut d'1,2 % d'apigenina o placebo. El tractament amb camamilla o placebo es va iniciar amb una càpsula diària durant la primera setmana i es va augmentar a 2 càpsules diàries durant la segona setmana de teràpia. Als pacients amb una reducció $\leq 50\%$ en la puntuació total HAM-A (en comparació amb el valor inicial) se'ls va augmentar la dosi a 3 càpsules al dia durant la setmana 3 i després a 4 càpsules al dia durant la setmana 4 de tractament. Als pacients que van continuar tenint una reducció $\leq 50\%$ a la puntuació HAM-A inicial se'ls va augmentar la dosi a 5 càpsules diàries durant les setmanes 5 a 8 de l'estudi de teràpia. Podent reduir la dosi si fos necessari en qualsevol moment segons la tolerabilitat al tractament. Els mesuraments de resultats es van obtenir a l'inici i després de 2, 4, 6 i 8 setmanes de tractament.

Els resultats van mostrar una reducció significativament més gran en la puntuació HAM-A total mitjana durant el tractament amb camamilla versus placebo ($p = 0,047$). Tot i que l'estudi no va tenir el poder per identificar diferències petites a moderades als resultats secundaris, es va observar un canvi positiu en tots els resultats secundaris en la mateixa direcció que la mesura de resultat primària. La propor-

Figura 1- Apigenina. De NEURotiker. Treball propi, Domini públic.
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4507479>

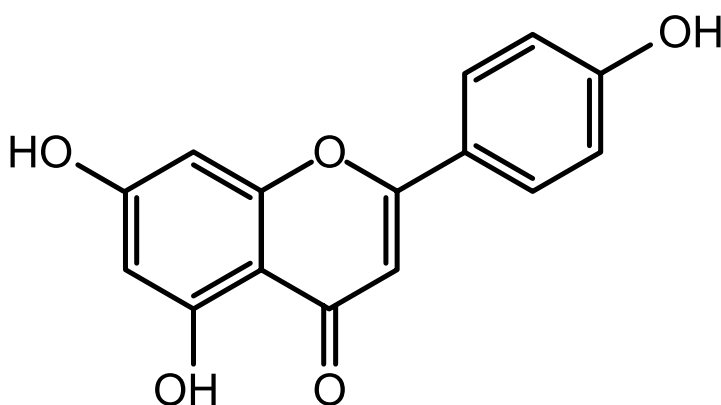
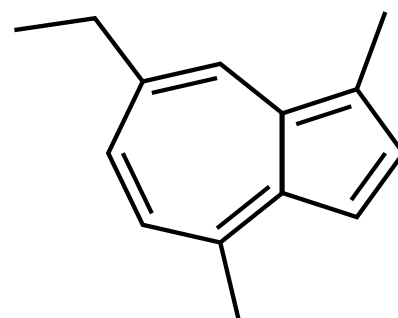


Figura 2 Camazulú. D'Ed (Edgar181) - Treball propi, Domini públic, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=17266973>



ció de pacients que van experimentar 0, 1, 2 o ≥ 3 esdeveniments adversos no va ser significativament diferent entre els grups ($p = 0,417$).

Els autors van concloure que els resultats suggereixen que la camamilla pot tenir una activitat ansiolítica modesta en pacients amb TAG de lleu a moderada.

- Un altre estudi va tenir com a objectiu avaluar l'ús a llarg termini de camamilla (*Matricaria recutita* L.) per a la prevenció de la recaiguda dels símptomes del TAG (Mao JJ 2016)¹⁴. S'hi van inscriure 179 pacients ambulatoris de consultoris d'atenció primària i comunitats locals amb un diagnòstic primari de TAG de moderat a greu. L'estudi va constar de dues fases. Durant la Fase 1, els participants van rebre 12 setmanes de teràpia oberta amb 1500 mg (1 càpsula de 500 mg 3 cops al dia) d'extracte de camamilla de grau farmacèutic (DER 4:1). Durant la Fase 2, els pacients que van respondre al tractament van ser assignats aleatòriament a 26 setmanes de teràpia de continuació amb la mateixa dosi de camamilla o placebo en un disseny doble cec de substitució de placebo. El resultat primari va ser el temps fins a la recaiguda durant la continuació del tractament, analitzat mitjançant riscos proporcionals de Cox. Els resultats secundaris van incloure la proporció que

va recaure, els esdeveniments adversos sorgits del tractament i els canvis dels signes vitals.

Dels 179 pacients inicials 93 (51,9%) van respondre i van acceptar continuar a l'assaig controlat aleatori doble cec. El temps mitjà fins a la recaiguda va ser d' $11,4 \pm 8,4$ setmanes per a la camamilla i de $6,3 \pm 3,9$ setmanes per al placebo. El risc de recaiguda no va ser significativament menor per a la camamilla (índex de risc, 0,52; IC 95%, 0,20–1,33; $P = 0,16$). Durant el seguiment, els participants amb camamilla van mantenir símptomes de TAG significativament més baixos que el placebo ($P = 0,0032$), amb reduccions significatives en el pes corporal ($P = 0,046$) i la pressió arterial mitjana ($P = 0,0063$). Tots dos tractaments van tenir taxes baixes similars d'esdeveniments adversos. Els autors van concloure que l'extracte de camamilla a llarg termini va ser segur i va reduir significativament els símptomes de TAG de moderats a greus, però no va reduir significativament la taxa de recaiguda. La limitada mida de mostra i una taxa de recaiguda al grup placebo inferior a l'esperada probablement van contribuir a la troballa del resultat primari no significatiu. La possible superioritat de la camamilla sobre el placebo requereix un examen més detingut en estudis a gran escala.

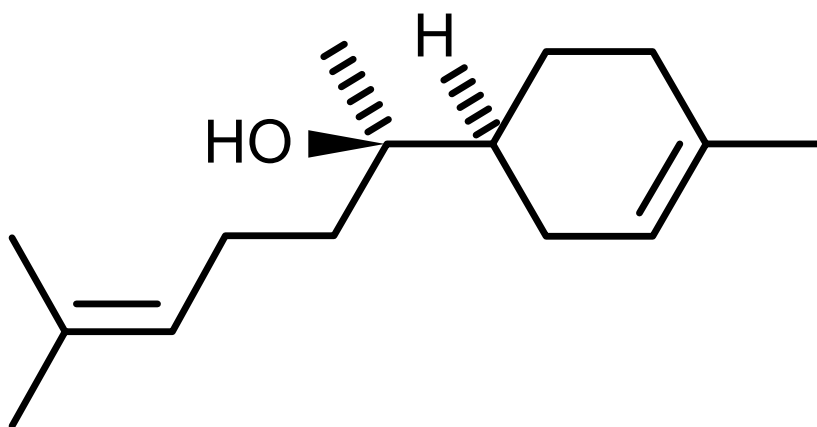
Possible acció antidepressiva en pacients amb TAG i depressió comòrbida

- Un assaig exploratori va examinar l'activitat d'un extracte de camamilla per a la prevenció de recaigudes de TAG en 179 subjectes amb trastorn d'ansietat generalitzada (TAG) i depressió comòrbida (Amsterdam JD 2020) (15). Els subjectes van ser subcategoritzats en dos grups de diagnòstic: TAG sense depressió comòrbida ($n = 100$) i TAG amb depressió comòrbida ($n = 79$).

Es van utilitzar càpsules de 500 mg d'un extracte de camamilla (*Matricaria recutita*) (DER 4:1), estandarditzat a 1,2% d'apigenina-7-glucòsid (Api-7Glc) i 0,2%–0,6% de tetracumaroil espermina, d'acord amb la monografia 04/2016:0404 de la Farmacopea Europea 8.8 i la Farmacopea USA-30.

El disseny de l'estudi va incloure una fase inicial oberta de 8 setmanes de tractament amb extracte de camamilla amb resposta definida com una reducció $\geq 50\%$ a la puntuació GAD-7 inicial més una puntuació CGI/S final d'1 (és a dir, normal), 2 (és a dir, límit) o 3 (és a dir, símptomes lleus). La manca de resposta es va definir com una reducció $< 50\%$ a la puntuació total de GAD-7 o una puntuació CGI/S ≥ 4 (és a dir, moderada) a la setmana 8 de l'estudi. A la fase oberta de l'estudi que reporta aquest treball, la totalitat dels subjectes van rebre teràpia inicial amb 1500 mg al dia de l'extracte descrit durant 8 setmanes. Els que van respondre a la setmana 8 van continuar la teràpia de consolidació oberta amb camamilla durant 4 setmanes addicionals. Es van utilitzar models lineals d'efectes mixtos per identificar canvis clínicament significatius als símptomes d'ansietat i depressió entre els subgrups de diagnòstic. Els subjectes que van continuar responent a la teràpia oberta amb camamilla van ser després inscrits en una comparació aleatòria, doble cec, de camamilla

Figura 3. Bisabolol. By User:Slashme - drawn in BKchem + perl + inkscape + vim, Public Domain.
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2972373>



versus placebo per a la prevenció de recaigudes del TAG.

Els instruments utilitzats van ser: escala de qualificació de Hamilton per a l'ansietat, inventari d'ansietat de Beck, escala de qualificació de Hamilton per a la depressió (HRSD), l'HRSD bàsica de sis ítems (ítems 1, 2, 3, 7, 8 i 13) i l'inventari de depressió de Beck (BDI).

Els autors van observar efectes an-

siolítics similars al llarg del temps en tots dos subgrups de diagnòstic. No obstant això, hi va haver una reducció més gran en les puntuacions dels símptomes centrals d'HRSD ($p < 0,023$) i una reducció del nivell de tendència en les puntuacions totals d'HRSD ($p = 0,14$) i en les puntuacions totals de BPI ($p = 0,060$) en subjectes amb depressió comòrbida. Tots dos tractaments

van tenir taxes baixes similars d'esdeveniments adversos.

La conclusió dels autors va ser que l'extracte de *M. recutita* L. provat pot produir efectes antidepressius clínicament significatius a més de la seva activitat ansiolítica en subjectes amb TAG i depressió comòrbida, encara que adverteixen que calen futurs assaigs controlats en subjectes amb tras-

Taula núm. 1. ESTUDIS PUBLICATS SOBRE POSSIBLE ACCIÓ ANSIOLÍTICA DE MATRICÀRIA RECUTITA

AUTOR PRINCIPAL I ANY DE PUBLICACIÓ	TIPUS D'ESTUDI	RESULTATS
ESTUDIS FARMACOLÒGICS		
Lorenzo PS et al. 1996 ⁵	Exposició al flavonoide apigenina en aurícules aïllades de rata que bategaven espontàniament i marcades amb [3H] noradrenalina.	Reducció en la captació de noradrenalina i inhibició, de manera dependent de la concentració, de l'activitat de la monoaminoxidasa.
Awad R et al. 2007 ⁶	Assajos en homogeneïtzat de cervell de rata in vitro.	Inhibició significativa de l'activitat de GAD (0,11-0,65 mg/mL).
Reis LS et al. 2006 ⁷	Estudi de l'efecte en la prevenció de l'estrès per manipulació en bovins (vedells Nelore), administració de camamilla al pinso davant de control (no administració).	Al final de l'estudi, els nivells de cortisol van ser significativament més baixos en els animals alimentats amb addició de camamilla que en els del grup control.
Viola et al. 1995 ⁸	Administració i.p. d'apigenina en ratolins, en dosis similars a les utilitzades per a les benzodiazepines clàssiques.	Activitat ansiolítica sense evidenciar efectes sedants, relaxants musculars ni acció anticonvulsiva. S'atribueix que l'apigenina és un lligand per als receptors centrals de benzodiazepines.
Salgueiro JB. 1997 ⁹	Administració i.p. de 10 mg/kg d'apigenina a rates Wistar mascle.	Afinitat de l'apigenina pel BDZ-R de 4 mM. Es va evidenciar efecte ansiolític, sense efectes sedants, miorelaxants ni anticonvulsius. Els autors suggereixen que l'apigenina afecta els receptors de benzodiazepines de manera diferent dels lligands clàssics dels receptors de benzodiazepines.
Avallone et al. 1996 ¹⁰	Es van investigar diverses fraccions d'un extracte de <i>Matricaria recutita</i> per determinar la seva capacitat per desplaçar in vitro el [3H] flunitrazepam unit als seus receptors en membranes cerebel·loses de rata, el [3H] muscimol unit a receptors GABA en preparacions de membrana cortical de rata i el [3H] RO 5-4864 unit específicament als anomenats llocs d'unió de benzodiazepines: "perifèrics" presents en preparacions de membranes de glàndules suprarenals de rata.	Conclusions: Compostos, diferents de l'apigenina, presents en extractes de camamilla també poden unir-se als receptors de benzodiazepines i GABA al cervell i poden ser responsables d'alguns dels efectes sedants.
Medina et al. 1998 ¹¹	Article de revisió d'assaigs farmacològics.	Conclusió dels autors de la revisió, l'apigenina, igual que la crisina, inhibeix la unió de 3H-FNZ al rang micromolar baix i en dosi de 3 mg/kg té una clara acció ansiolítica en ratolins.
Avallone et al. 2000 ¹²	Apigenina i.p. en rates mascle Sprague-Dawley, injectada 15 minuts abans de les proves farmacològiques, dosificat de 0,5 a 50 mg/kg, utilitzant diazepam com a farmac de referència a la prova ansiolítica a dosi de (1 mg/kg) 20 min abans de la prova.	L'activitat inhibidora de l'apigenina sobre el comportament locomotor en rates no es pot atribuir a una interacció amb el receptor GABA(A)-benzodiazepina a causa de la manca d'efecte amb l'addició d'un agonista de benzodiazepina. Els autors conclouen que les propietats sedants de l'apigenina poden no ser degudes a un efecte directe sobre els receptors de benzodiazepines, sinó a altres neurotransmissors.
ESTUDIS CLÍNICS EN HUMANS		
Amsterdam et al. 2009 ¹⁴	ACA doble cec, controlat amb placebo, amb dosis esglaonades en pacients amb TAG lleu a moderada. Nombre de pacients: 61. Dosis diàries escalonades de 220 - 440 - 660 - 880 - 1100 mg d'un extracte de camamilla estandaritzat a un contingut d'1,2% d'apigenina, o placebo.	Reducció significativament més gran en la puntuació HAM-A total mitjana durant el tractament amb camamilla versus placebo ($p = 0,047$). La proporció de pacients que van experimentar 0, 1, 2 o ≥ 3 esdeveniments adversos no va ser significativament diferent entre els grups de tractament i placebo ($p = 0,417$).
Mao JJ et al. 2016 ¹⁵	Estudi de tractament de llarga durada en 2 fases. Nombre total de pacients participants 179. Fase 1: 12 setmanes de tractament amb 1500 mg/dia (1 càpsula de 500 mg 3 cops al dia) d'un extracte de camamilla (DER 4:1). Fase 2, els pacients que van respondre al tractament (93) es van assignar aleatòriament a 26 setmanes de teràpia de continuació amb la mateixa dosi de camamilla o placebo en un disseny doble cec de substitució de placebo.	El temps mitjà fins a la recaiguda va ser d'11,4 $\pm$ 8,4 setmanes per a la camamilla i de 6,3 $\pm$ 3,9 setmanes per al placebo. El risc de recaiguda no va ser significativament menor per a la camamilla (índex de risc, 0,52; IC 95%, 0,20-1,33; $P = 0,16$). Durant el seguiment, els participants amb camamilla van mantenir símptomes de TAG significativament més baixos que el placebo ($P = 0,0032$), amb reduccions significatives en el pes corporal ($P = 0,046$) i la pressió arterial mitjana ($P = 0,0063$). Tots dos tractaments van tenir taxes baixes similars d'esdeveniments adversos.
Amsterdam et al. 2020 ¹⁶	Com a part d'un assaig aleatori, doble cec i controlat amb placebo d'extracte de camamilla per a la prevenció de recaigudes del TAG, 179 subjectes van rebre teràpia inicial amb 1500 mg al dia d'un extracte de camamilla (DER 4:1 estandaritzat en apigenina), durant 8 setmanes. Es van establir dos subgrups: amb depressió comòrbida i sense.	Els autors van observar efectes ansiolítics similars al llarg del temps en tots dos subgrups de diagnòstic. No obstant això, hi va haver una reducció més gran en les puntuacions dels símptomes centrals d'HRSD ($p < 0,023$) i una reducció del nivell de tendència en les puntuacions totals d'HRSD ($p = 0,14$) i en les puntuacions totals de BPI ($p = 0,060$) en subjectes amb depressió comòrbida. Tots dos tractaments van tenir taxes baixes similars d'esdeveniments adversos.
Pourshaikhan M et al. 2021 ¹⁷	ECA, doble cec, davant de placebo, amb oli essencial de camamilla (<i>Matricaria recutita</i>) sobre l'ansietat i els índexs hemodinàmics en 154 pacients amb Síndrome Coronària Aguda (SCA).	Disminució significativa en la puntuació de l'ansietat, la pressió arterial sistòlica (PAS), la pressió arterial diastòlica (PAD) i la freqüència cardíaca (FC) al grup d'intervenció en comparació amb els del grup de placebo ($P < 0,001$). La disminució de la puntuació d'ansietat després de la intervenció als grups d'intervenció i placebo va ser (5,2 $\pm$ 1,9) i (1 $\pm$ 1,18) respectivament. Al grup d'intervenció, la PAS i la PAD després de la intervenció van ser significatives ($P < 0,05$), igual que la FC ($P < 0,001$).

torn depressiu major primari per validar aquesta observació preliminar.

Un estudi amb oli essencial de *Matricaria recutita* utilitzat en aromateràpia

Un assaig clínic, doble cec, aleatoritzat davant de placebo, va estudiar els efectes de l'aromateràpia amb oli essencial de camamilla (*Matricaria recutita*) sobre l'ansietat i els índexs hemodinàmics en 154 pacients amb Síndrome Coronària Aguda (SCA) (Pourshaikhian M 2021) (16). Durant dues nits consecutives, el grup d'intervenció va inhalar 7 gotes d'oli essencial de camamilla (%10) i el grup de placebo va inhalar 7 gotes d'oli de sèsam abocat en una bola de cotó esterilitzada. Els índexs hemodinàmics es van recollir mitja hora abans, una i quatre hores després de la intervenció fins a l'endemà al matí. El qüestionari de Spielberger va ser completat una vegada abans de la intervenció i una altra després de finalitzar la inter-

venció, mitjançant una entrevista. Es va comptar el número de freqüència cardíaca (FC) durant un minut complet i es va mesurar la pressió arterial (PA). L'anàlisi de les dades es va realitzar mitjançant Chi-quadrat, prova t pareada i anàlisi de variància (ANOVA) a SPSS.

Els resultats van mostrar una disminució significativa en la puntuació de l'ansietat, la pressió arterial sistòlica (PAS), la pressió arterial diastòlica (PAD) i la freqüència cardíaca (FC) al grup d'intervenció en comparació amb els del grup de placebo ($P < 0,001$). La disminució de la puntuació d'ansietat després de la intervenció als grups d'intervenció i placebo va ser ($5,2 \pm 1,9$) i ($1 \pm 1,18$) respectivament. La PAS i la PAD després de la intervenció van ser significatives ($P < 0,05$), igual que la FC ($P < 0,001$). La conclusió dels autors és que l'aromateràpia podria reduir l'ansietat i millorar els índexs hemodinàmics en pacients amb SCA.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

De moment l'evidència farmacològica i clínica de l'extracte de camamilla per al tractament de l'ansietat és limitada, però, tenint en compte els resultats de la investigació experimental i els pocs estudis en humans publicats, les troballes actuals suggereixen que certs extractes de camamilla (*Matricaria recutita*) poden tenir una activitat ansiolítica. Els resultats de l'únic estudi publicat a llarg termini són prometedors, però s'han de confirmar en assaigs clínics multicèntrics, amb un nombre més gran de pacients, per a establir que l'extracte oral de camamilla pugui ser una opció segura i eficaç per al tractament de l'ansietat generalitzada lleu a moderada. També s'hauria d'animar els investigadors a fer estudis en pacients amb ansietat aguda i temporal, ja que aquesta podria ser una bona opció de tractament que evités o reduís l'ús de tractaments farmacològics de més risc. ■

Bibliografia

1. Ministerio de Sanidad – Sanidad en datos - Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2022 (Publicat el 2 de novembre de 2023). Consultat 08 de gener de 2024. Disponible en <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>
2. Mónica Fernández-Rodríguez, Isabel Rodríguez-Legorburu, María I. López-Ibor Alcocer. Suplementos nutricionales en el trastorno de ansiedad. Suplementos nutricionales en el trastorno de ansiedad. Actas Españolas de Psiquiatría 2017; 45 (Supl. 1):1-7.
3. Forcadell López E, Lázaro García L, Fullana Rivas MA, Lera Miguel S. Clinic Barcelona – Asistencia – Enfermedades, síntomas y estados de salud – Trastornos de ansiedad – 29/01/2019 - Consultat 08 de gener de 2024 - Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/trastornos-de-ansiedad>
4. Lorenzo PS, Rubio MC, Medina JH, Adler-Graschinsky E. Involvement of monoamine oxidase and noradrenaline uptake in the positive chronotropic effects of apigenin in rat atria. Eur J Pharmacol. 1996; 312 (2): 203-207.
5. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arns J. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. Can J Physiol Pharmacol. 2007; 85 (9): 933-942.
6. Reis LS, Pardo PE, Oba E, do Kronka SN, Frazatti-Gallina NM. *Matricaria chamomilla* CH12 reduces handling stress in Nelore calves. J Vet Sci. 2006; 7 (2): 189-192.
7. Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, Medina JH, Paladini AC. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. Planta Med. 1995 Jun; 61(3):213-6. doi: 10.1055/s-2006-958058. PMID: 7617761.
8. Salgueiro JB, Ardenghi P, Dias M, Ferreira MB, Izquierdo I, Medina JH. Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats. Pharmacol Biochem Behav. 1997 Dec; 58(4):887-91. doi: 10.1016/s0091-3057(97)00054-3.
9. Avallone R, Zanolli P, Corsi L, Cannazza G, Baraldi M. Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower heads of *Matricaria chamomilla*. Phytother Res 1996; 10:177-179.
10. Medina JH, Viola H, Wolfman C, Marder M, Wasowski C, Calvo D, et al. Neuroactive flavonoids: new ligands for the Benzodiazepine receptors. Phytomedicine 1998; 5(3):235-243
11. Avallone R, Zanolli P, Puia G, Kleinschmitt M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. Biochem Pharmacol. 2000 Jun 1;59 (11):1387-94. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00264-1.
12. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and aetheroleum. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/55837/2011. Published: 05/04/2016.
13. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (Chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 2009; 29(4):378-382. Disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600416/> (última visita 10 de enero de 2024)
14. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. Phytomedicine. 2016 Dec 15;23(14):1735-1742. doi: 10.1016/j.phymed.2016.10.012. Disponible en línea en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5646235/pdf/nihms828974.pdf> (última visita 10 de enero de 2024)
15. Amsterdam JD, Li QS, Xie SX, Mao JJ. Putative Antidepressant Effect of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Oral Extract in Subjects with Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Depression. J Altern Complement Med. 2020 Sep; 26(9):813-819. doi: 10.1089/acm.2019.0252. Disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488203/pdf/acm.2019.0252.pdf> (última visita 10 de gener de 2024)
16. Pourshaikhian M, Moghadamnia MT, Kazemnezhad Leyli E, Shafiei Kisomi Z. Effects of aromatherapy with *Matricaria chamomilla* essential oil on anxiety and hemodynamic indices in patients with acute coronary syndrome, 2021: a randomized controlled trial. BMC Complement Med Ther. 2024 Jan 3;24(1):17. doi: 10.1186/s12906-023-04326-9. Disponible en línea en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10763144/pdf/12906_2023_Article_4326.pdf (última visita 10 de gener de 2024)

La farmàcia a Catalunya durant el franquisme

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

Paraules clau:
Farmàcia
Medicaments
Indústria farmacèutica
Franquisme
Catalunya

INTRODUCCIÓ

CONTEXT HISTÒRIC

El 18 de juliol de 1936 un grup de comandaments militars, encapçalats pel General Francisco Franco es va alçar en armes contra el govern legítim de la II República. Després de tres anys de Guerra Civil (1936-1939) els militars varen prendre el poder, i el govern republicà es va haver d'exiliar, així com tothom que li va donar suport polític o militar, o simplement que no demostrava prou afecte pel "Movimiento Nacional". El final de la Guerra Civil (1 d'abril de 1939), Espanya va patir una llarga dictadura militar, de caràcter feixista, anomenada franquisme (1939-1975)¹. Durant els anys 40 anys de postguerra les

condicions de vida van ser molt dures amb fam, epidèmies descontrolades (de verola, de tifus exantemàtic i de diftèria) i malalties infeccioses (tuberculosi, paludisme, etc.) i mortalitat infantil disparada, més un aïllament internacional del país que el va obligar a practicar una economia de subsistència (anomenada autarquia)². A finals dels anys 50, amb el reconeixement internacional de la dictadura (ara anticomunista) es posa punt final al període d'autarquia política, econòmica, i científica, i comença l'expansió econòmica dels anys 60 i 70, a conseqüència del desenvolupament industrial i l'esclat del turisme, fets que consolidaran el franquisme fins a la mort del dictador, el 20 de novembre de 1975¹.

Taula 1. Instal·lació d'oficines de farmàcia segons els Decrets de 1941, 1957 i 1978⁹

Municipi (nombre habitants)	Decret de 1941		Decret de 1957		Decret de 1978	
	Distància Entre OF (metres)	Quota habitants	Distància entre OF (metres)	Quota d'habitants	Distància entre OF (metres)	Quota d'habitants
>100.000	> 250 m	-----	> 225 m		> 250 m	Cada 4.000 hab. o augment de 5.000 hab.
De 50.000 a 100.000	> 200 m	-----	> 175 m			
De 5.000 a 50.000	> 150 m	1 per cada 5.000 hab.	> 150 m	1 per cada 4.000 hab. o fracció de 1.000 hab.		
A la resta de municipis	-----	Segons el nombre d'IFM (1)				
Casos excepcionals	Expedient incoat pel Col·legi de Farmacèutics i informat pel delegat provincial de Farmàcia		Nucli de població > 2.000 hab. en poblacions > 50.000 hab. sempre que la distància entre OF sigui > 500 metres		Nucli de població > 2.000 hab. en poblacions > 50.000 hab. sempre que la distància entre OF sigui > 500 metres	
			Municipis de Las Palmas i Santa Cruz de Tenerife, s'aplica el supòsit per poblacions < 50.000 hab.			

Nota: (1) Segons el nombre d'inspectors farmacèutics municipals (IFM) que correspongui a la classificació de partits farmacèutics.

Respecte a la II República, el franquisme va suposar un endarreriment del pensament sanitari amb la pèrdua de la dimensió social (preventivista) i de l'epidemiologia i de l'administració sanitària republicanes i es va tornar a la visió de la higiene i la microbiologia de començaments de segle, amb el desmantellament de l'estructura sanitària local (centres d'higiene locals i comarcals) i la separació entre la funció preventiva i la funció assistencial. La funció preventiva anirà a càrrec de la Direcció General de Sanitat (DGS), màxim òrgan sanitari del país, enquadrada al Ministeri de Governació. La funció assistencial anirà a càrrec de l'Institut Nacional de Previsió (INP), enquadrat al Ministeri de Treball³.

- Durant el franquisme, les normes sanitàries més importants que es varen aprovar varen ser⁴:
- La Llei de creació del “Seguro Obligatorio de Enfermedad” (SOE, 1942), que va anar a càrrec de l'INP, on la DGS va quedar totalment al marge.
 - La Llei de Bases de la Sanitat Nacional (LBSN, 1944), que era la nor-

mativa bàsica de sanitat de l'Estat i que va substituir a la Instrucció General de Sanitat de 1904 i a la Llei de Coordinació Sanitària de 1934.

- La Llei de Bases de la Seguretat Social (LBSS, 1963), la qual unificava les assegurances de malaltia (1942), vellesa i invalidesa (1947) i atur (1961).

MÈTODES

Estudi retrospectiu descriptiu que es basa en la revisió bibliogràfica dels estudis publicats, així com la revisió de la normativa publicada al “Boletín Oficial del Estado” (BOE).

RESULTATS

La derrota a la batalla de l'Ebre, va significar el final de la resistència de la Catalunya republicana i l'inici de l'exili de la població civil, dels polítics, dels dirigents republicans, dels quadres sindicals i dels científics i intel·lectuals. Es calcula que a principis de 1939, mig milió de persones varen travessar els Pirineus i que la major part van ser internats en camps de

refugiats. La derrota de la Catalunya republicana va comportar automàticament l'abolició de les institucions, els partits polítics, les associacions, els sindicats, i les publicacions que s'havien significat amb la democràcia i el catalanisme. Tot símbol de catalanitat va ser durament perseguit i l'ús de la llengua catalana va ser prohibit. L'exèrcit d'ocupació va iniciar una dura repressió, amb execucions sumàries habituals (es calcula que uns 150.000 catalans van anar a parar a camps de concentració i a presons, i que uns 4.000 van ser afusellats per motius polítics) i la depuració dels empleats públics que no eren afectes al “Movimiento Nacional” (es calcula que va ser del 25%). Les autoritats franquistes varen premiar, a tots els seus partidaris, amb la concessió de llocs de treball públics⁵.

Durant la II República, els farmacèutics catalans van arribar a assolir nivells científics molt elevats en els camps de la botànica, la farmacognòsia, la bioquímica, la nutrició, la química orgànica i la farmàcia galènica, la majoria formats en ideals republicans d'una societat laica, pensaments que xocaran amb el nacionalcatolicisme del règim⁶. El règim franquista intentà esborrar física i mentalment qualsevol rastre o vestigi de l'etapa anterior. No solament invalidà els títols legals obtinguts i substituï el professorat universitari no addicte al Règim, sinó que va requisar i cremar les publicacions científiques escrites en català o que fessin referència al període anterior.⁷ Molts dels farmacèutics depurats o silenciats varen contribuir, de retruc, a millorar el nivell científic de molts països llatinoamericans d'acollida. En un llistat de gairebé 50 farmacèutics depurats i silenciats troben figures tan destacades com: Miquel Arcàngel Baltà i Botta, Josep Cuatrecasas Arumí, Pius Font Quer, Cèsar Pi Sunyer Bayo o Joan Xirau i Palau⁶. A Catalunya es va iniciar un període

Taula 2. Categories professionals dels treballadors d'una oficina de farmàcia

Reglamentació de 1948		Ordenança de 1975	
Grup	Categoria	Grup	Categoria
Personal facultatiu o tècnic	Farmacèutic/a	Personal facultatiu	Farmacèutic/a
		Personal tècnic	Auxiliar major diplomad Auxiliar diplomad
Personal auxiliar	Auxiliar major Auxiliar Ajudant Aprenent Auxiliar de Caixa Mosso de farmàcia	Personal auxiliar	Auxiliar de farmàcia Ajudant

Taula 3. Distribució de les oficines de farmàcia a Espanya¹⁴

Any	Número d'oficines de farmàcia	Número d'habitants per farmàcia
1965	10.555	3.023
1970	12.218	2.753
1972	12.662	2.713
1973	13.377	2.596
1974	13.829	2.538

d'autarquia científica que es va estendre durant vint anys⁷.

Durant el franquisme, la norma bàsica en matèria farmacèutica va ser la base 16 de la LBSN de 1944⁸ (quadre 1). És per això que en aquest treball exposarem els diferents vessants de la farmàcia, en ordre cronològic, fent referència a aquesta llei.

LES OFICINES DE FARMÀCIA (OF)

Respecte a èpoques anteriors, el franquisme va suposar el pas cap a un règim molt restrictiu en la instal·lació de noves OF, segons la distància entre OF i la quota del nombre d'habitants, d'acord amb el Decret de 24 de gener de 1941, el Decret de 31 de

maig de 1957 i el decret de 14 d'abril de 1978⁹ (taula 1).

La base 16 de la LBSN de 1944 estableix l'obligatorietat de disposar de la farmacopea espanyola. Mitjançant l'Ordre de 21 d'abril de 1945 es varen dictar les normes per a la redacció de novena edició de la Farmacopea espanyola¹⁰, la qual va quedar aprovada per Ordre de 23 de març de 1953¹¹, i es va informar de l'obligació d'adquisició per a tots els farmacèutics en actiu i als laboratoris d'especialitats farmacèutiques mitjançant instrucció publicada al BOE en juliol de 1954¹².

La base 16 de la LBSN de 1944 estableix en exclusiva la venda de les especialitats farmacèutiques en les OF i la propietat en exclusiva dels farmacèutics de les OF (es tancava la porta a l'intrusisme professional), i prohibia l'exercici simultani de la medicina o de la veterinària amb l'exercici farmacèutic en una OF o amb el fet de ser gerent, propietari o director tècnic d'un laboratori farmacèutic (règim d'incompatibilitats). Altres qüestions com el traspàs i la venda d'OF s'havien de desenvolupar mitjançant un Reglament⁹.

Respecte al personal laboral de les OF, la Reglamentació Nacional de Treball a les Farmàcies de 1948, va establir les categories professionals, llurs taules salarials (actualitzades el 1956) i llurs condicions laborals. En 1967 es va publicar el Conveni Col·lectiu Sindical d'àmbit interprovincial d'OF, que mantenia tàcitament la classificació professional del 1948, que va pujar els salaris respecte a la Reglamentació de 1956 en un 30% en 1968 i un 35% 1969. L'Ordenança Laboral per a l'Oficina de Farmàcia de 1975 va modificar les categories professionals (taula 2). L'Ordenança de 1975 estableix que el personal tècnic acreditava els seus coneixements mitjançant un títol expedit pel Consell General de Col·legis Oficials de

Taula 4. Distribució de les oficines de farmàcia a Catalunya¹⁴

Província	1975		1974
	Nombre d'OF	OF per cada 1.000 habitants	Número d'habitants per farmàcia
Barcelona	1.813	0,41	2.481
Girona	188	0,43	2.447
Lleida	125	0,36	2.983
Tarragona	186	0,39	2.546
Catalunya	2.312	0,41	---

Taula 5. Activitat professional dels farmacèutics col·legiats a Catalunya, al 1974¹⁴

Activitat	Barcelona	Girona	Lleida	Tarragona	Total Catalunya	Total Espanya
Farmacèutics col·legiats	2.878	215	144	213	3450	17.989
Indústria farmacèutica	297	2	4	1	304	710
Distribució farmacèutica	53	5	6	6	70	286
Propietari d'una OF	1.702	169	116	172	2.159	13.476
Regent	67	8	2	6	83	533
Farmacèutic titular	127	66	61	59	313	3.306
A hospital	16	2	1	1	20	100
A la SS	6	1	2	-	9	87
A assajos clínics	14	2	2	6	24	147
Altres	-	1	4	-	5	228
Sense exercici	461	23	10	17	511	2.425

Taula 6. Nombre de farmacèutics col·legiats a Catalunya. Període 1960-1975

Província	1960		1965		1970		1975	
	Home	Dona	Home	Dona	Home	Dona	Home	Dona
Barcelona	1.076	254	1.301	557	1.540	709	1.552	1.169
Girona	126	16	120	32	133	51	139	78
Lleida	96	19	100	34	104	39	100	49
Tarragona	94	31	104	47	128	64	140	86
Catalunya (n)	1.392	320	1.625	670	1.905	863	1.931	1.382
Catalunya (n)	1.712		2.295		2.768		3.313	
Catalunya (%)	81,3	18,7	70,8	29,2	68,8	31,2	58,3	41,7

Font: Institut Nacional d'Estadística (INE)



Farmacèutics (CGCOF). Va ser l'any 1976, en el marc de la Llei General d'Educació de 1970, que mitjançant el Decret 707 de 1976 que es varen crear els títols d'Auxiliar de Farmàcia (1r grau de la branca sanitària) i Tècnic Especialista de Farmàcia (2n grau de la branca química)¹³.

Durant el final del franquisme es constata un increment d'instal·lació de noves OF, la qual cosa posava en perill la viabilitat d'aquestes instal·lacions, que es situava molt per sota de la quota d'habitants (5.000 habitants per farmàcia) i molt per sota d'altres països del nostre entorn al 1974: 5.735 a Alemanya, 4.500 a Portugal; 4.300 a Itàlia i 3.000 a França (taula 3). A Catalunya, la situació era molt similar¹⁴ (taula 4).

ELS COL·LEGIS OFICIALS DE FARMACÈUTICS I EL CONSELL GENERAL DE COL·LEGIS OFICIALS DE FARMACÈUTICS (CGCOF)

L'Ordre de 12 de gener de 1938 va crear el CGCOF en substitució de la Unió Farmacèutica Nacional (UFN, 1913-1936) com a organisme de representació dels professionals farmacèutics davant del Govern¹⁵. La seva funció principal era la de reorganització dels Col·legis Provincials de Farmàcia de l'Espanya Nacional. L'Ordre de 19 de febrer de 1941 va establir, amb caràcter provisional, el reglament del CGCOF¹⁶, el qual es va aprovar amb caràcter definitiu mitjançant l'Ordre de 7 d'agost de 1948¹⁷, donant compliment a la base 16 de la LBSN de 1944. El Reglament del CGCOF va ser la base per establir els reglaments dels col·legis farmacèutics i, de facto, el seu control polític¹⁸. En 1946, a Madrid, es va celebrar la I Assemblea General de Col·legis Farmacèutics de España (la darrera va ser en 1935), amb unes conclusions entre les quals cal destacar la creació d'una Direcció General de Farmàcia, l'augment al 35% del marge de les

Taula 7. Implantació del SOE. Nombre de receptes dispensades i despesa farmacèutica. Període 1944-1955²⁰

Any	Nombre d'assegurats	Nombre de beneficiaris	Nombre de receptes dispensades	Mitjana en despesa farmacèutica (en pessetes)
1944	2.143.627	8.972.617	---	0,92
1945	2.521.866	9.835.370	---	8,64
1946	2.749.089	10.447.633	---	15,90
1947	3.034.107	11.354.611	---	22,21
1948	3.166.296	11.712.747	---	28,25
1949	3.131.501	11.511.354	---	36,48
1950	3.064.641	11.245.278	32.104.000	47,23
1951	3.162.444	11.599.942	35.182.000	56,63
1952	3.297.288	12.063.823	39.679.000	57,88
1953	3.719.362	12.427.116	43.210.000	55,48
1954	3.621.110	12.620.689	45.471.000	58,27
1955	3.784.376	13.165.127	49.752.000	66,67

Taula 8. Percentatge de la prestació farmacèutica sobre el cost total de l'assistència sanitària¹⁴

Any	Assistència sanitària (en milions)	Prestació farmacèutica			%
		Receptes	Adquisicions residències	Total	
1967	20.780	9.648	324	9.972	47,99
1968	25.550	12.363	366	12.729	49,82
1969	32.634	16.702	541	17.243	52,84
1970	44.474	20.817	719	21.536	48,42
1971	56.738	26.996	1.000	28.076	49,48
1972	76.333	33.788	1.358	35.146	46,04
1973	97.097	45.023	1.652	46.675	48,07
1974	122.399	51.785	2.002	53.787	43,94

Taula 9. Evolució del nombre de la indústria farmacèutica a Espanya, per tipologia¹⁴

Any	De primeres matèries farmacèutiques		D'especialitats farmacèutiques		Total	
	n	%	n	%	n	%
1961	56	7,4	700	92,6	756	100
1962	54	7,4	672	92,6	726	100
1963	49	6,7	683	93,3	732	100
1964	50	7	658	93	708	100
1965	46	6,8	628	93,2	674	100
1966	45	7,1	585	92,9	630	100
1967	52	5,5	587	94,5	639	100
1968	54	9	549	91	603	100
1969	56	9,2	555	90,8	611	100
1970	64	10,3	559	89,7	623	100
1971	65	10,4	550	89,6	625	100
1972	62	10	559	90	621	100
1973	64	10,7	535	89,3	599	100
1974	67	11,2	531	88,8	598	100

especialitats i la venda en exclusiva a les OF dels medicaments veterinaris¹⁹.

A Catalunya, un cop acabada la Guerra Civil es va dissoldre el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya (1933-1939) i es van tornar a constituir els quatre col·legis provincials. Els membres de les Juntes de les respectives seccions provincials, ara col·legis provincials, varen patir la preceptiva depuració, nomenant juntes gestores abans de nomenar les preceptives juntes de govern afins al règim. També va desaparèixer el Col·legi d'apotecaris de Barcelona

(1931-1939), el qual representava als farmacèutics de Barcelona ciutat¹⁸.

Amb la implantació del SOE (1942), els col·legis farmacèutics es convertiran en institucions d'una maquinària burocràtica, encarregats de la revisió i la tramitació de les receptes prescrites als afiliats del SOE, amb un important moviment mensual de diners (quadre 2). Aquesta burocratització va provocar un augment espectacular dels assalariats: en 1954, al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB) hi treballaven pel SOE 5 oficinistes per fer la recepció de les receptes, més de 30 oficinistes per fer

la facturació, 15 taxadors tècnics, 14 sumadors, personal subaltern, 1 cap femení al davant de les oficinistes i 1 cap tècnic¹⁹. En 1958, al COFB es descobreix un desfalc de 40.000.000 pessetes (però possiblement va ser superior), que mai es va aclarir, que posava en evidència l'existència d'un sistema corrupte de comptabilitats paral·leles i de negocis privats fets amb diners del COFB. Aquesta situació es va fer insostenible i la Junta va dimitir. La pugna entre el CGCOF (que volia mantenir el status quo) i els partidaris de la renovació (democratització) del COFB estava servida i aquesta lluita es va estendre entre 1958-1969, en què varen ser nomenades diferents juntes, de govern i gestores. La situació del COFB era completament anòmla a la resta de Col·legis d'Espanya, on existia un ple sotmetiment al control polític exercit pel CGCOF¹⁸.

Pel que fa a l'activitat pròpiament professional, el COFB va publicar el primer número de la revista Circular Farmacèutica l'octubre de 1943 i la sessió inaugural de les activitats de la secció científica va ser el 29 de febrer de 1944, amb la lectura de l'estudi "La triaca de Andròmaco" que posteriorment serà publicada pel COFB. També va organitzar diversos actes com la I Assemblea Nacional de Farmacèutics amb OF (Lloret de Mar, 1965), la I Setmana de dermofarmàcia de Barcelona (Barcelona, 1973) o I Congrés Nacional de Bio-farmàcia i Farmacocinètica (Barcelona, 1975), aquests dos darrers actes de manera conjunta amb la Facultat de Farmàcia de Barcelona. El COFB es va organitzar per àmbits professionals a partir del 1952 quan va crear les vocalies de laboratoris, majoristes, analistes i IFM (farmacèutics titulars); l'any 1956 va crear la vocalia d'òptica; i al 1968 va crear les vocalies d'hospitals i d'associacions¹⁹.

Pel que fa a la col·legiació farmacèutica a Catalunya (1974) s'observa

Taula 10. Laboratoris subministradors de la Seguretat Social (SS) pel període 1968-1974¹⁴

Any	Laboratoris amb oferta a la SS	Laboratoris que subministren el:		
		50%	70%	90%
1968	643	24	46	103
1969	595	26	51	106
1970	525	28	54	107
1971	529	30	55	115
1972	528	31	58	118
1973	494	34	63	123
1974	494	34	65	127

Taula 11. Distribució geogràfica dels centres de distribució de medicament per tipologia, al 1974¹⁴

Zona Geogràfica	Cooperatives farmacèutiques	Centres farmacèutics	Magatzems	TOTAL
Andalusia Oriental	5	2	18	25
Andalusia Occidental	6	7	22	35
Llevant	10	13	32	55
Catalunya	10	8	33	51
Aragó	2	3	6	11
Euskadi-Navarra	3	7	3	13
Castella Lleó	5	11	8	24
Astúries Galícia	9	2	14	25
Centre	13	6	21	40
Extremadura	2	4	5	11
Insular	4	3	6	13
TOTAL	69	66	168	303
Nombre d'entitats de distribució	Cooperatives farmacèutiques	Centres farmacèutics	Magatzems	TOTAL
Nombre d'empreses	31	16	89	135
Nombre de sucursals	38	50	79	167
TOTAL	69	66	168	303

una concentració de farmacèutics que treballen a la indústria farmacèutica (42,8%) i a la distribució farmacèutica (24,5%) en relació amb l'Estat, a banda de les altres sortides professionals majoritàries: l'OF i com a farmacèutics titulars (taula 5). El nombre de dones farmacèutiques col·legiades es va incrementar de manera notable al llarg de tot el franquisme, assolint més del 40% al final del període (taula 6).

EL COL·LEGI D'ORFES DE FARMACÈUTICS

El decret d'11 de maig de 1942 va crear el Col·legi d'Orfes de Farmacèutics i va establir el seu reglament. La finalitat d'aquesta institució benèfica era tenir cura dels orfes de la classe farmacèutica que tinguessin aquest dret. Es va establir el segell de 5 cèntims, el qual s'havia d'adquirir als col·legis provincials, que els preparadors d'especialitats farmacèutiques havien de col·locar sobre cada exemplar destinat a la venda (carregant l'import a les factures) i els majoristes o entitats distribuïdores havien de carregar aquest import al farmacèutic, sense que aquest el pugui repercutir en el preu de venda al públic (PVP). En 1960, el valor del segell d'orfes passa de 5 a 10 cèntims¹⁹.

Per Ordre de 12 de desembre de 1968, s'aprova el reglament del Patronat Farmacèutic Nacional, en substitució del Col·legi d'Orfes, així com la nova tarifa del segell (20 cèntims). En 1976, la tarifa del segell passà a 40 cèntims¹⁹.

LA IMPLEMENTACIÓ DE LES PRESTACIONS FARMACÈUTIQUES RELACIONADES AMB EL SOE

L'article 32 de la Llei del SOE de 1942 estableix que "L'INP concertarà amb el CGCOF un conveni que garanteixi el bon servei de totes les farmàcies, amb una tarifa reduïda, especial per al SOE. Si no s'arriba a cap acord en el termini de dos me-

ses, a partir de l'inici del SOE, l'INP podrà establir farmàcies pròpies i el Ministeri de Treball, escoltada la DGS i l'Entitat Asseguradora, fixarà la tarifa obligatòria en les localitats que no n'hi hagi". L'amenaça d'instal·lar oficines de farmàcies de titularitat pública va ser un element de pressió utilitzat contra els farmacèutics per forçar-los a arribar a acords²⁰.

La prima per a cobrir les prestacions inicials del SOE va ser del 5,013% de l'import dels salaris, distribuïts de la manera següent: medicina general (1%), farmàcia (2,01%), indemnització (1,88%) i inspecció (0,123%). L'Ordre de 17 de novembre de 1943 estableix un termini màxim d'un any perquè tots els laboratoris d'especialitats farmacèutiques presentessin a la DGS un estudi econòmic de cada medicament o producte, per tal de fixar el preu. Mitjançant l'Ordre de 27 de juny de 1944 es varen dictar les normes relatives al SOE, per a la seva implantació a tot el territori a partir del 18 de juliol de 1944 (la data no era cap casualitat) fent esmena de les prestacions farmacèutiques incloses, que eren tant les fórmules magistrals com les especialitats farmacèutiques incloses en el Petitori vigent de la Beneficència Municipal, així com els preparats considerats indispensables pels facultatius del SOE, prèvia autorització dels Serveis Sanitaris del SOE²¹. El conveni INP-CGCOF es va signar el 18 d'agost de 1944 i estableix el pagament diferit dels medicaments subministrats per les farmàcies als beneficiaris. A partir de l'1 de setembre de 1944, va quedar constituït el circuit de prestacions farmacèutiques del SOE (quadre 2). Els col·legis ratificaven el conveni signat amb l'INP, i d'aquesta manera el CGCOF també podia exercir el control econòmic sobre els col·legis²⁰.

L'Ordre de l'11 de gener de 1945, mitjançant la qual es dictaven les nor-

mes per a la fixació dels preus de les especialitats farmacèutiques, d'acord amb la base 16 de la LBSN, va establir els marges de benefici: 15% sobre el cost total pel fabricant, 12% per al majorista i 25% sobre el PVP per al farmacèutic. Mitjançant l'Ordre de 10 de maig de 1948, el marge del farmacèutic passa del 25% al 30%, tot i que es farà un descompte del 6,66% per les especialitats subministrades al SOE, i els medicaments havien de portar una etiqueta amb les indicacions següents: "R.48, Preu, Timbre i PVP"²¹. Els marges de benefici es tornaran a modificar mitjançant l'Ordre de 28 de febrer de 1964 (R-66) d'acord amb un sistema de percentatges progressius inversament proporcional al PVP de les especialitats: 30% del PVP per les primeres 150 pessetes, del 20% del PVP de les 150-500 pessetes i del 16% del PVP a partir de les 500 pessetes. En 1977 (R-77) i al 1981 (R-81) es produirà una actualització dels marges dels trams amb l'increment dels PVP. En 1982 es va tornar al marge únic del 30%¹⁹.

El decret de 21 de juliol de 1950 va crear la "Jefatura Nacional del SOE" amb la finalitat primera de crear el Petitori oficial del SOE. El Petitori, tot i que ja estava enllestit en novembre de 1951, es va aprovar mitjançant l'Ordre de 28 de setembre de 1953, el qual entrava en vigor a partir de l'1 de gener de 1954. Just abans de l'entrada en vigor del Petitori, es va signar el nou conveni INP-CGCOF, el 9 de maig de 1953, on constaven els nous descomptes a aplicar sobre els preus dels medicaments. El Petitori pretenia ser un mecanisme de control de la despesa farmacèutica, al limitar tant la prescripció mèdica com el nombre de receptes prescrites, però va aconseguir l'efecte contrari (taula 7). En 1958, un informe tècnic de l'INP va arribar a la conclusió que per disminuir la despesa farmacèutica calia po-

sar en marxa dues mesures: obertura de farmàcies pròpies de l'INP (amb un cos propi de farmacèutics especialistes) i la fabricació, per part de l'INP, de la major part dels medicaments inclosos en el Petitori (mai es varen engegar). Una alternativa, plantejada a començaments dels anys 60, va ser la llibertat de prescripció de medicaments amb la participació dels beneficiaris en els costos (el que avui dia entenem per copagament)²⁰.

LES PRESTACIONS FARMACÈUTIQUES RELACIONADES AMB EL LBSS

La Llei 193/1963, de 28 de desembre, sobre les Bases de la Seguretat Social va significar posar fi al debat sobre les prestacions farmacèutiques en establir una sèrie de principis²² (quadre 3). Els principis farmacèutics establerts a la LBSS de 1963 es varen desenvolupar amb el Decret 907/1966, de 21 d'abril, que va establir la llibertat de prescripció en matèria farmacèutica i els casos en els quals els beneficiaris del SOE haurien de participar en el pagament del preu dels medicaments; amb el Decret 3157/1966, de 23 de desembre, que establia la supressió del Petitori i del Catàleg d'especialitats farmacèutiques incloses en el Petitori i que regulava tant la dispensació de les especialitats farmacèutiques a través del Règim General de la Seguretat Social (RGSS) com el copagament dels medicaments per part dels beneficiaris²⁰; amb l'Ordre de 28 de febrer de 1964, per la qual es regulen els percentatges de benefici professional de les OF²³; i amb l'Ordre de 14 de març de 1967, per la qual s'estableix el procediment dels concerts de la Seguretat Social (SS) amb les OF²⁴.

Els nous convenis entre l'INP i el CGCOF es varen signar els anys 1967, 1972 i 1977¹⁹. Segons una enquesta del 1974, pel 80% de les OF els subministraments a la SS repre-

senten més del 50% de les vendes. Al final del franquisme, la prestació farmacèutica representava la meitat de la despesa sanitària¹⁴ (taula 8).

LA FACULTAT DE FARMÀCIA DE BARCELONA

La Universitat espanyola del règim franquista va quedar definida mitjançant dues normes: la Llei de 29 de juliol de 1943 sobre l'ordenació de la universitat espanyola i els Reials Decrets de 7 de juliol de 1944, sobre l'ordenació dels diversos estudis universitaris. D'acord amb la Llei de 1943, la nova organització universitària apostava per la creació de ciutats o zones universitàries amb l'obligació d'establir Col·legis Majors, per la residència de tots els alumnes, excepte els que visquessin amb els seus familiars. A Barcelona, l'edifici de la plaça Universitat, en ple centre de la ciutat, no es podia ampliar i, per tant, no podia complir amb els nous requisits i, a més a més, la facultat de farmàcia havia quedat antiquada. Així les coses, es va decidir crear la nova zona universitària Pedralbes, a tocar de l'avinguda del Generalíssim (avui avinguda Diagonal), i traslladar la Facultat de Farmàcia. L'octubre de 1957 es varen iniciar les classes al nou edifici, tot i que no es va inaugurar de manera oficial fins al 16 de maig de 1960. En 1957 també es va inaugurar a l'edifici de la Facultat de Farmàcia, el Museu d'Història de la Farmàcia Catalana, que avui dia està format per més de 3.000 peces, la majoria de les quals provenen de donacions. En 1962 es varen acabar les obres del Col·legi Major Sant Raimon de Penyaforç, que va quedar adscrit a la Facultat de Farmàcia²⁵.

El Reial decret de 7 de juliol de 1944, sobre l'ordenació de la facultat de farmàcia, va establir un pla d'estudis de 6 anys, amb la incorporació dels estudis químics relacionats amb la biologia, així com la bioquímica, la fisiologia animal i vegetal i la bro-

matologia. Les facultats autoritzades eren les mateixes que un segle abans (Madrid, Barcelona, Granada i Santiago de Compostela). El Pla d'estudis de 1944 es va modificar pels plans d'estudis de 1953, de 1965 i de 1973. A començament dels anys 70 varen ser autoritzades noves facultats de farmàcia a Salamanca (1971) i Sevilla, València i La Laguna (1974)²⁶.

LES SOCIETATS FARMACÈUTIQUES

Les societats farmacèutiques buscaven amb afany tornar a la situació de prestigi professional que es va assolir durant la II República. Algunes societats es varen crear de nou i altres, després de la preceptiva depuració, varen tornar a la seva activitat. Entre les antigues associacions hi trobem l'Institut medicofarmacèutic de Barcelona (creat en 1898) que va reprendre les seves sessions científiques el 29 de novembre de 1940. La Societat Farmacèutica del Mediterrani Llatí (SFML) es va constituir en 1953, com una secció de la Unió Mèdica del Mediterrani Llatí (UMML), i tenia com a objectiu establir una col·laboració científica, professional i espiritual entre els farmacèutics dels països membres; cada dos anys va celebrar congressos (Montpeller 1954, Barcelona 1956, Pavia 1958, Marsella 1960, Palma de Mallorca 1962, etc.) i va publicar la revista "Pharmacia mediterrània" entre 1956-1980. El cercle farmacèutic de l'Institut Francès de Barcelona (1946) va tenir una important participació del món acadèmic, universitari i de la indústria farmacèutica catalana⁵. També es varen celebrar congressos internacionals com el XXII Congrés Internacional de Química Industrial (Barcelona, 1949), la III Jornada Farmacèutica Hispano-Francesa (Barcelona i Girona, 1954) o el II Congrés de la SFML (Barcelona, 1954)¹⁹.

En 1944, es constitueix a Barcelona la Secció de la Reial Acadèmia

de Farmàcia de Madrid, amb seu amb l'antiga farmàcia de l'antic hospital de la Santa Creu (fotografia 1), la qual es va inaugurar oficialment 26 de novembre de 1961. Pel Decret de 2 de desembre de 1955 es crea la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona, com a organisme oficial, i s'aproven els seus estatus. Les activitats de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona són la recerca i estudi de les ciències farmacèutiques, l'assessorament als organismes oficials i també participarà en la redacció de la Farmacopea Espanyola, d'acord amb la Base 16 de la LBSN de 1944. El novembre de 1957 es va publicar el primer número de la revista Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona¹⁹.

LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA

Les tres lleis fonamentals de la política industrial autàrquica varen ser: La Llei de 24 d'octubre de 1939 sobre la protecció de les indústries d'interès nacional; La Llei de 24 de novembre de 1939 sobre ordenació i defensa de la indústria; i La Llei de 25 de setembre de 1941, per la qual es creava l'Institut Nacional d'Indústria (INI). Aquesta normativa va condicionar el desenvolupament de la indústria i de l'economia espanyola durant 20 anys²⁷.

A la indústria farmacèutica, a banda de les dues lleis de 1939, va tenir una gran repercussió el Decret de 5 de juny de 1940 sobre l'elaboració i importació d'especialitats farmacèutiques, el qual autoritzava, amb caràcter excepcional, la importació de medicaments de fabricació estrangera. Entre 1941 i 1944 es publicarien diversos decrets i ordres que establien: 1. Els terminis d'elaboració i importació d'especialitats farmacèutiques estrangeres (Decret de 30 de maig de 1941); 2. La temporalitat dels registres de medicaments de fabricació industrial (Decret de 15 de juny de 1942); 3. La referida Ordre de 17 de

novembre de 1943; 4. La fixació de preus de determinats medicaments (Ordre de 5 d'octubre de 1944); 5. La reobertura dels registres farmacèutics i les normes per fixar els preus de les especialitats farmacèutiques (Ordre d'11 de gener de 1945)²¹.

Amb la base 16 de la LBSN de 1944 es va establir els fonaments sobre tota la futura legislació que afectés la indústria farmacèutica: autorització de laboratoris i magatzems, registre d'especialitats farmacèutiques, preus i marges de beneficis de les especialitats farmacèutiques, etc. En aquest sentit, una de les normes més importants va ser el Decret 2464/1963, de 10 d'agost, sobre laboratoris, registre, distribució i publicitat de medicaments²⁷.

Segons un treball de recerca, pel període 1939-1975, es varen instal·lar a Espanya 2.532 laboratoris farmacèutics, dels quals 827 establiments es varen crear abans de la Guerra Civil i 663 laboratoris van continuar en marxa després de la mort de Franco. El nombre de laboratoris que varen funcionar alhora era aproximadament de 725. La indústria farmacèutica es va concentrar a les províncies de Barcelona i Madrid (56,2%, n= 1.423) i Catalunya va assolir el 36% del total: Barcelona (n=864); Tarragona (n=27); i Girona (n= 19)²⁷. El nombre de farmacèutics catalans que treballen al sector de la indústria farmacèutica representa el 42,8% de l'Estat¹⁴ (taula 5).

Cal assenyalar que la indústria farmacèutica estava integrada pels fabricants d'especialitats i pels fabricants de matèries primeres. A partir de 1968 es produeix un increment constant dels fabricants de matèries primeres, tant en percentatge com en nombre absolut, assolint el seu màxim al 1974¹⁴ (taula 9).

Al final del franquisme s'observa una disminució dels laboratoris que concerten amb la SS, però s'obser-

va un increment dels laboratoris que subministren més enllà del 50% de la seva producció (que es va enfil·lar fins al 34%), treballant en exclusivitat per la SS (subministrant el 90%) el 25% dels laboratoris¹⁴ (taula 10)

LA DISTRIBUCIÓ FARMACÈUTICA

L'Ordre de 29 de novembre de 1943 va establir l'obligació que la direcció tècnica d'un distribuïdor de medicaments fos ocupada per un farmacèutic¹⁹. D'acord amb les dades de 1974, el nombre de farmacèutics catalans que treballen al sector de la distribució farmacèutica representen el 24,5% de l'Estat (taula 5) i a Catalunya es trobaven el 17% dels centres de distribució¹⁴ (taula 11).

Com a publicacions cal destacar la revista Acofar, que es va publicar per primera vegada al 1962 i que encara es publica¹⁸.

EL SINDICALISME I LES ASSOCIACIONS CORPORATIVES

La Llei de 26 de gener de 1940, d'Unitat Sindical establia que empresaris i treballadors formaven una única organització sindical, sota el comandament de FET i de les JONS. La Llei d'organització sindical (finals de 1940) establia un únic sindicat de productors (el sindicat vertical) estructurat en branques de producció o servei. La Llei d'11 de juliol de 1941, de classificació dels sindicats, va establir 24 sindicats nacionals, entre els quals figurava el Sindicat Nacional d'Indústries Químiques (SNIQ) del qual formava part la indústria farmacèutica. El SNIQ es va agrupar en diferents seccions i en quatre categories territorials (la primera corresponia a Barcelona)²⁷.

La representació dels farmacèutics que treballaven a la indústria, vinculats al sindicat vertical, va ser diferent dels farmacèutics propietaris d'OF, que estaven representats pels seus col·legis professionals, la qual

Quadre 1. Base 16, de serveis farmacèutics, de la LBSS de 1944⁸

- Los servicios farmacéuticos a que se refiere la presente Ley quedarán integrados por los propios del Estado, la Provincia y el Municipio, además de las actividades sanitarias que forman el ejercicio libre de la farmacia.
- En cada provincia habrá un Inspector de Farmacia de la misma categoría que los Jefes de Sección de las Jefaturas provinciales de Sanidad, de donde dependerán, y que tendrán a su cargo todos los servicios farmacéuticos de aquella jurisdicción.
- En lo sucesivo, tanto para el desempeño de este cargo como para el de todos los que correspondan al servicio farmacéutico central, será preciso pertenecer al Cuerpo de Farmacéuticos diplomados de Sanidad, cuyas enseñanzas correrán a cargo de la Escuela Nacional de Sanidad.
- En las Aduanas cuya importancia lo requiera, habrá un Inspector farmacéutico.
- Se entenderá por medicamento las sustancias simples o compuestas preparadas y dispuestas para su uso medicinal inmediato, tanto si proceden del reino mineral, vegetal a animal, como si se trata de agentes biológicos o productos sintéticos, tengan o no el carácter de especialidad farmacéutica, bien sean destinados a la medicina humana o a la veterinaria.
- Se considerarán como artículos de uso medicinal aquellas sustancias que se emplean como primeras materias en la preparación de medicamentos, tales como las drogas, productos minerales, químicos, plantas medicinales y los aparatos y utensilios utilizados corrientemente en la práctica médico-farmacéutica.
- Sólo los farmacéuticos, individualmente o asociados en las formas que se autoricen, podrán ser propietarios de las oficinas de farmacia, de las que serán profesional y civilmente responsables. Se exceptúan de este precepto las creadas por instituciones del Estado, Provincia o Municipio para el servicio de los acogidos a título gratuito. Los Ministerios del Ejército, Marina y Aire continuarán su régimen especial destinado a servicios militares. Para los servicios técnicos o de carácter social de las Corporaciones se establecerán tarifas especiales.
- En las fábricas, minas y otras agrupaciones de obreros en número superior a un centenar, en las poblaciones distantes más de cinco kilómetros de la farmacia más próxima, en las estaciones de ferrocarril de la categoría que se fije en los reglamentos, campos de deportes, plazas de toros e instalaciones análogas, se autorizará la instalación de botiquines de urgencia, dirigidos y provistos preferentemente por el Inspector Farmacéutico Municipal (IFM) del partido en que esté enclavada y, en defecto de aquél, por el más próximo.
- Queda regulado y limitado en el territorio nacional el establecimiento de oficinas de farmacia, incluso con las amortizaciones que se crean precisas, dejando, a salvo los intereses de la propiedad. El traspaso o venta de las oficinas de farmacia se efectuará en las condiciones que se determinen por la Dirección General de Sanidad (DGS) en el oportuno reglamento. La DGS determinará, en el plazo de dos meses, las condiciones de venta y traspaso de las farmacias, y en su adjudicación se reconocerá derecho preferente a los farmacéuticos que tuvieran el título con anterioridad al año 1941 y a aquellos que en dicho año hubieran aprobado alguna asignatura de la carrera.
- Queda prohibido el ejercicio simultáneo de la Medicina y la Veterinaria con la farmacia al servicio público. En los pueblos en donde no haya más que un solo facultativo de cada una de estas profesiones y esté ligado con el farmacéutico por parentesco de consanguinidad, o afinidad, de primer grado, no podrá ejercer el que intente establecerse con posterioridad.
- Con el título de «Farmacopea española» se publicará un libro oficial, en el que no solamente se consignen las reglas y preceptos que deban observarse en la preparación de los medicamentos oficiales, sino, además, los principios e indicaciones propias de tal misión, para que sirvan de normas y pautas obligatorias en la elaboración de los preparados galénicos o de composición no definida y de guía en los químicos y de composición definida. Será redactado por la Real Academia de Medicina de Madrid, con la colaboración de la Real Academia de Farmacia y del Consejo Nacional de Sanidad. A este último organismo corresponderá el informe previo a la publicación.
- Se entenderá por «especialidad farmacéutica» todo medicamento, alimento medicamento, producto higiénico o desinfectante, de composición conocida y denominación especial, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta al público y que haya sido inscrito en los Registros farmacéuticos y autorizado su propietario para la preparación y venta.
- Las especialidades farmacéuticas de uso veterinario serán registradas en la DGS, sin perjuicio de las disposiciones del Ministerio de Agricultura que regulan esta materia.
- No se considerarán especialidades farmacéuticas, aunque estén sujetas a normas iguales, los artículos envasados que se destinen a la cosmética y perfumería, cuya venta será libre, no siendo preciso para su elaboración el laboratorio de especialidades farmacéuticas.
- Las especialidades farmacéuticas extranjeras podrán registrarse en España en los casos que decida la DGS. Su importación será regulada por normas análogas.
- Los registros de especialidades farmacéuticas, se considerarán temporales y revisables, bien sean nacionales o extranjeras. La venta al público se hará exclusivamente en las oficinas de farmacia, y será obligatoria la dispensación con receta de facultativo, en los casos fijados por la DGS; su precio será señalado por la misma DGS.
- Los laboratorios destinados a la preparación de especialidades farmacéuticas podrán ser de dos clases: laboratorios individuales y laboratorios colectivos. Únicamente los farmacéuticos pueden poseer laboratorios individuales, salvo los casos en que estos sean destinados a la preparación de productos biológicos, en que podrán ser propietarios de los mismos licenciados en Farmacia, Medicina o Veterinaria.
- En los laboratorios de especialidades no podrán, elaborarse especialidades, farmacéuticas que no sean de la propiedad de sus titulares, bien sean personas jurídicas o naturales.
- Las autorizaciones de elaboración y venta y las concesiones de instalación de laboratorio, podrán ser objeto de transferencia siempre que ésta se estipule en documento público y entre personas capacitadas, según lo dispuesto en la presente Ley y los reglamentos que de ella se deriven.
- De la misma manera que se prohíbe el ejercicio simultáneo de la Medicina y la Veterinaria con la Farmacia, será totalmente incompatible el ser copropietario, gerente o director de un laboratorio colectivo con el ejercicio libre de la Medicina y la Veterinaria. Si la explotación de los laboratorios colectivos se realiza en forma de sociedad anónima, no podrán formar parte de sus Consejos de Administración médicos ni veterinarios que ejerzan libremente la profesión.
- El Servicio de Restricción de Estupefacientes gozará del exclusivo derecho de importación, exportación, intervención en la fabricación y distribución de las sustancias y preparados nacionales y extranjeros que tengan tal carácter y que se relacionarán en el correspondiente Reglamento.
- Intervendrá para garantizar su misión en el cultivo y recolección de plantas medicinales dedicadas a la producción de aquellas sustancias o que tengan estas aplicaciones.
- El Servicio de Restricción de Estupefacientes será el organismo encargado de llevar a efecto todos los compromisos internacionales que contraiga el Estado español en esta materia, prestando a las Órdenes del Ministerio de la Gobernación, toda la colaboración que necesite el Ministerio de Asuntos Exteriores.
- Su inspección permanente prestará especial atención a estos servicios para impedir el tráfico clandestino de estas drogas.
- Todos los suministros de los Centros sanitarios de la DGS y del Patronato Nacional Antituberculoso quedarán centralizados y atendidos por la Sección de Aprovechamientos de la Inspección general de Farmacia en cuanto a medicamentos, apósitos y otros elementos de cura.
- El Centro técnico de Farmacobiología será el encargado del análisis y comprobación de todos los productos que se presenten al Registro y de los que ya estén registrados y en el mercado, de sus materias primas, y en general de todas las sustancias que puedan ser objeto de estudio por la industria químico-farmacéutica o por los servicios sanitarios. Igualmente será el asesor técnico de la DGS en todas las funciones que le son peculiares, y sus dictámenes tendrán el carácter de oficiales.
- Los trabajos de carácter particular que realice, autorizado por la DGS, serán tarifados en la forma que establezca el Reglamento de aplicación de esta Base y contabilizados por el Negociado correspondiente de la Inspección General de Farmacia.
- Sin perjuicio de las atribuciones que la legislación vigente concede al Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Facultades de Farmacia, la Inspección General de Farmacia tendrá como misión el estudio de la parte farmacéutica de la orientación y aprovechamiento de las plantas medicinales, teniendo en cuenta, además, las necesidades del país. Para la aplicación de estos principios científicos al estudio y práctica de la adaptación y cultivo, el Ministerio de Educación Nacional y la Inspección de Farmacia colaborarán con el Ministerio de Agricultura, designando representantes en la Comisión que para el desarrollo de estas funciones se constituya en este último Ministerio.

cosa afavoria el distanciament entre els dos col·lectius. Es per això que el CGCOF en 1940 ja manifestava la seva intenció de constituir una secció nacional de producció químic-farmacèutica²⁷.

A banda de la representació oficial, es varen crear associacions que tot i formalment estaven vinculades al sindicat vertical, mantenien un cert grau d'autonomia. En 1950 tenim notícia de la "Unión Española de Laboratorios" amb més de 200 establiments adherits. En 1952 es varen crear quasi simultàniament la "Unión Nacional de Laboratorios Farmacéuticos" a Barcelona, i la "Unión Española de Fabricantes de Productos Farmacéuticos", a Madrid, les quals tindran una sèrie de discrepàncies amb el SNIQ, que varen ser publicades a la revista "Industria Farmacéutica" (fundada a Barcelona el 1958, que desapareixerà entre 1963-1967 i reapareixerà al 1968 amb el nom de "Ciencia e Industria Farmacéutica"). Entre 1962-1963 les dues entitats abans esmentades es fusionaran i donaran origen a Far-

maindustria. A Catalunya, a finals dels anys 60, es va fundar la "Unión Cooperativa de la Industria Farmacéutica" (UCIF). Als anys 70, UCIF i sobretot Farmaindustria, adquireixen un gran protagonisme fins a convertir-se en representants dels interessos del sector farmacèutic davant les administracions públiques.

ELS FARMACÈUTICS TITULARS

Mitjançant el Decret de 27 de novembre de 1954 es va aprovar el Reglament del personal dels serveis sanitaris locals. Aquest decret va suprimir el Cos d'Inspectors Farmacèutics Municipals (IFM) i va crear el Cos de Farmacèutics Titulars. Va donar compliment a la base 16 de la LBSN de 1944, sobre el subministrament dels medicaments de la beneficència a càrrec dels farmacèutics titulars (FT). Aquesta norma recollia les seves atribucions, que varen ser totes aquelles que ja realitzaven els IFM (beneficència; inspecció d'indústries i establiments; anàlises químiques i microbiològiques

d'aliments, begudes, condiments i utensilis alimentaris) i com a novetat apareixien les competències medio-ambientals²⁸.

A Catalunya, en 1974 hi havia 313 partits farmacèutics. Els FT nomenats, ocupaven la plaça per oposició, amb la qual també adquirien el dret i l'obligació d'establir OF al partit farmacèutic. Pel que respecta als FT de Catalunya, a cada col·legi provincial hi varen instal·lar el seu propi laboratori, a disposició de tots els FT, per a fer les anàlises més complexes i com a centre de reunió, consulta i formació. Al COFB es va inaugurar el 16 d'octubre de 1956, i els FT el varen cedir al col·legi el 17 de març de 1969, perquè es fes càrrec de les despeses de funcionament, i així suprimir la quota de 100 pessetes que els FT havien de pagar¹⁹.

CONCLUSIONS

L'inici del franquisme va coincidir amb la consolidació de la farmàcia industrial (especialitats farmacèutiques) enfront de la farmàcia artesanal (fórmules magistrals i preparats oficinals), de manera que el fet de garantir l'accés als medicaments a la major part de la població va ser una de les raons fonamentals que va buscar el règim per a legitimar-se, fet que va aconseguir amb la implantació del SOE. L'expansió del mercat farmacèutic a Espanya es va produir amb el SOE, però sobretot amb la SS. Al final del franquisme, la viabilitat econòmica de farmàcies i laboratoris no estava garantida, ja que existia una gran dependència amb la SS, fins a assolir el punt que 4/5 parts de les OF i 1/3 part de les indústries superaven el 50% de les vendes o dels subministraments relacionats amb la SS. A més a més, l'increment de la instal·lació de noves OF en els darrers anys, amb una clientela potencial inferior al 50% del desitjat, i la progressiva re-

Quadre 2. Circuit de prestacions farmacèutiques del SOE (elaboració pròpia)

1. El metge prescrivia les fórmules magistrals i les especialitats farmacèutiques incloses al Petitori (com que el Petitori es va aprovar fins anys després, en un principi només es podien dispensar els medicaments inclosos al Petitori vigent de la Beneficència General).
2. Els beneficiaris adquirien els medicaments en qualsevol OF (tenien llibertat d'elecció) prèvia identificació.
3. Les OF estaven obligades a dispensar totes les receptes oficials prescrites pels metges de les entitats concertades o col·laboradores del SOE.
4. La tresoreria dels Col·legis Provincial de Farmacèutics feien la taxació i el pagament a les OF de les receptes prescrites, en els vint primers dies del mes.
5. Els Col·legis Provincial de Farmacèutics rebien mensualment la liquidació administrativa de les receptes dispensades a través de la "Caja Nacional del Seguro de Enfermedad" i de les entitats col·laboradores.
6. Els laboratoris nacionals que tinguessin interès a participar en el sistema del SOE havien de sol·licitar la inclusió dels seus medicaments al Petitori del SOE.

Quadre 3. Principis de la Llei 193/1963, de 28 de desembre (LBSS)²²

1. La dispensació de medicaments serà gratuïta en els tractaments que es realitzin a les Institucions pròpies o concertades de la Seguretat Social o siguin provocats per accidents de treball o malalties professionals. En la resta de casos, el beneficiaris participaran amb el pagament d'una quantitat fixa per recepta o per medicament.
2. La Seguretat Social adquirirà directament als centres productors, els medicaments a aplicar a les seves Institucions obertes o tancades. En la resta de casos, dispensació de medicaments es realitzarà a través de les Oficines de Farmàcia legalment establertes.
3. Es suprimirà el Petitori i el Catàleg d'Especialitats Farmacèutiques. En tot cas, als efectes preventius es seleccionarà amb criteri científic, els medicaments precisos d'aplicació a les Institucions obertes o tancades.
4. La Seguretat Social concertarà amb els laboratoris i farmàcies, a través dels seus representants legals sindicals i corporatives, les condicions econòmiques per l'adquisició i dispensació de productes i especialitats farmacèutiques.

ducció dels beneficis, va posar a moltes farmàcies en una situació crítica. Un cop finalitzada la dictadura va ser en moment d'encarar la reforma del sistema de prestacions farmacèutiques per tal de garantir la supervivència del sistema.

D'altra banda, la farmàcia catalana no va ser cap excepció amb relació al control que varen exercir les autoritats del Règim. L'ús de la llengua catalana va ser prohibit en tot l'àmbit públic (universitat, col·legis provincials, associacions, etc.). L'intrusisme professional va desaparèixer completament, en establir molt clarament la definició d'especialitat farmacèutica, així com la seva fabricació en laboratoris autoritzats, la seva venda en exclusiva en farmàcies i un règim d'incompatibilitats entre els diversos professionals sanitaris. També va desaparèixer la problemàtica amb els

auxiliars de farmàcia que va haver-hi en el passat. El nou règim d'obertura de noves OF, en què només el farmacèutic podia ser el propietari, va ser molt restrictiu.

El control polític de la professió farmacèutica es va exercir en l'àmbit industrial a partir del sindicat vertical, i a les OF a través dels col·legis provincials, els quals estaven controlats pel CGCOF. El control econòmic de la professió farmacèutica en va imposar a partir de les prestacions farmacèutiques al SOE-SS, en què es fixaven els marges de benefici de tots els agents implicats en la cadena farmacèutica: fabricants, distribuïdors i farmàcies. El COFB va ser l'únic col·legi provincial d'Espanya que va tenir una actitud obertament enfrontada amb el CGCOF, arran de no voler esclarir el desfalc descobert al COFB en 1958.

Un tret diferencial de la farmàcia catalana va ser la concentració de la indústria farmacèutica a la província de Barcelona, que representava el 34% del total d'Espanya (Madrid i Barcelona representaven més del 50% i 7 províncies espanyoles concentraven el 75% de la indústria farmacèutica). A Catalunya, també varen existir focus d'indústria farmacèutica a les províncies de Girona i Tarragona, que representaven un 2% del total. Un altre tret diferencial va ser que Barcelona sempre va estar al capdavant de la farmàcia espanyola, amb unes institucions i un important moviment associatiu, que varen treballar per incrementar el prestigi de la professió farmacèutica, amb la celebració de diverses jornades, seminaris i congressos, i tota una sèrie de publicacions, on es presentaven les darreres novetats científiques i tècniques. ■

Bibliografia

1. Rodó, J; Torras, M; Ferrer, L; Rubí, G. Historia de l'autogovern de Catalunya. 1a ed. Barcelona. Entitat Autònoma del Diari Oficial i de Publicacions, 2006. 316p.
2. Parrilla Valero, F. La salut pública a Espanya en la primera meitat del segle XX. *Circ. Farm*, 2011; 69(2): 35-38.
3. Martínez Uceda, JL. Historia del cuerpo de farmacéuticos titulares de la región de Murcia [tesis doctoral]. Universidad de Murcia. Murcia, 2015. 633p.
4. Rodríguez Ocaña, E; Martínez Navarro, F. Salud Pública en España. De la Edad Media al siglo XXI. Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública, 2008. 158p.
5. Carmona i Cornet, AM; Trias i Rubiès, R. L'institut medico-farmacèutic de Catalunya durant el conflicte (1936-1942). *Gimbernat*, 2008;50:225-234.
6. Broggi, M; Carmona, AM; Cardona, MC; Jorge D. L'exili i el silenci dels farmacèutics catalans i de les institucions científiques de la II República espanyola. *Gimbernat*, 2011;56:97-122.
7. Sabaté Casellas, F; Sabaté Pérez, EN. Les relacions exteriors de la medicina i la farmàcia catalanes durant el primer franquisme (1939-1959). *Gimbernat*, 2016;66:189-200.
8. Llei de 25 de novembre de 1944, de Bases de Sanitat Nacional. BOE número 331, de 26 de novembre de 1944: 8908-8936.
9. Suné Arbussà, JM; Bel Prieto, E. La ordenación farmacéutica en las comunidades autónomas. Determinación del número de farmàcies (II). Estudio comparativo. *Offarm*, 2000; 19(2):124-135.
10. Ordre de 21 d'abril de 1945 per la qual es dicten normes a les Reials Acadèmies de Medicina i Farmàcia per a la redacció de novena edició de la Farmacopea Espanyola. BOE número XXX, de 2 de maig de 1945: 3544.
11. Ordre de 23 de març de 1953 per la qual s'autoritza a la Reial Acadèmia Nacional de Medicina per a la publicació i expedició de la novena edició de la Farmacopea Espanyola. BOE número 95, de 5 d'abril de 1953: 1823.
12. Direcció General de Sanitat, de 10 de juliol de 1954. Donant normes per a l'adquisició de la IX edició de la Farmacopea Oficial Espanyola. BOE número 198, de 17 de juliol de 1954: 4878.
13. Francés Causapé, MC; López González, M. Evolución histórico-social del personal en oficina de farmacia española durante los siglos XX y XXI. 1ª edició. Coimbra. Imprensa da Universidade de Coimbra, 2012. En: *Estudios del siglo XX*;12: 159-176. DOI:http://dx.doi.org/10.14195/1647-8622_12_9
14. De Miguel, JM. Planificación y reforma sanitaria. 1a edició. Centro de Investigaciones Sociológicas. Colección "Monografías. Número 4. Madrid, 1978. 491p.
15. Ordre de 12 de gener de 1938 sobre la creació del Consell General dels Col·legis Oficials de Farmacèutics. BOE número 452, de 16 de gener de 1938.
16. Ordre de 19 de febrer de 1941 pel qual s'aprova, amb caràcter provisional, el Reglament del Consell General de Col·legis Oficials de Farmacèutics. BOE número 51, de 20 de febrer de 1941: 1166-1168.
17. Ordre de 7 d'agost de 1948 pel qual s'aprova el Reglament del Consell General de Col·legis Oficials de Farmacèutics. BOE número 225, de 12 d'agost de 1948: 3896-3898.
18. Jordi i González, R. Aportació a la història de la farmàcia catalana (1285-1997). 1a edició. Barcelona: Editorial Fundació Uriach 1838, 1997. 877p.
19. Sorní Esteve, X. Apunts d'un segle del Col·legi Oficial de Farmacèutics de la província de Barcelona. 1a edició. Barcelona. Col·legi de farmacèutics de la província de Barcelona, 1998. 187p.
20. Redondo Rincón, G; González Bueno, A. La implantación de la prestación farmacéutica en el Seguro Obligatorio de Enfermedad (1944-1955). *An. Real Acad. Farm*, 2013; 79(4):658-688.
21. Redondo Rincón, G. El seguro obligatorio de enfermedad en España: responsables técnicos y políticos de su implantación durante el franquismo. [tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 2013. 540p.
22. Llei 193/1963, de 28 de desembre, sobre les Bases de la Seguretat Social. BOE número 312, de 30 de desembre de 1963: 18181-18190.
23. Ordre de 28 de febrer de 1964, per la qual es regulen els percentatges de benefici professional de les oficines de farmàcia. BOE número 52, de 29 de febrer de 1964: 2765-2766. BOE número 66, de 18 de març de 1967: 3728.
24. Ordre de 14 de març de 1967, per la qual s'estableix el procediment dels concerts de la Seguretat Social amb les oficines de farmàcia.
25. Gaspar i García, MD. La facultat de farmàcia. Avatars d'un projecte universitari. 1a ed. Barcelona. Publicacions i edicions de la universitat de Barcelona, 2007. 102p.
26. Contreras Molina, MC. Estudios universitarios de Farmacia: Siglos XIX-XX. [tesis doctoral]. Universidad de Granada. Granada, 1998. 1026p.
27. González Bueno, A; Rodríguez Nozal, R. Censo-guía de los laboratorios farmacéuticos activos durante el Franquismo (1936-1975). 1a edició. Madrid. Real Academia Nacional de Farmacia, 2018. 823p.
28. Parrilla Valero, F. Las funciones desempeñadas por los farmacéuticos titulares en la provincia de Valencia en 1954. *Ars Pharm*. 2013; 54(1):24-32.

Noves formes de consum de tabac i nicotina per atreure adolescents i joves

INTRODUCCIÓ

D'acord amb l'Organització Mundial de la Salut (OMS) el tabac és responsable de 8 milions de morts anuals a tot el món, entre les quals s'inclouen 1,3 milions de morts de persones no fumadores involuntàriament exposades al fum¹. Tot i els avenços de les darreres dècades en matèria de prevenció i control del tabaquisme, com la prohibició de fumar en espais públics tancats i el control de la publicitat i promoció de productes del tabac², les multinacionals tabaqueres continuen desenvolupant productes destinats a la captació de nous fumadors entre joves i adolescents. Els productes que han emergit en el decurs de les darreres dues dècades inclouen la picadura per fer cigarretes a mà, les pipes d'aigua o *catximb*es, les cigarretes electròniques o *vapers* (CE), i els productes de tabac per escalfament. La promoció de l'ús d'aquests productes aprofita vulnerabilitats de la normativa sobre tabac, busca aliances per a debilitar les polítiques de salut pública, i atreu joves i adolescents que havien perdut l'interès pels productes utilitzats per les generacions precedents.

L'objectiu d'aquest treball és descriure els principals productes del tabac i relacionats que han anat apareixent en el nostre entorn des del segle XX i mostrar dades sobre la importància del seu consum a la població general i a l'adolescència, per tal de clarificar alguns dels dubtes que poden trobar els professionals de la salut a la seva pràctica.

MÈTODES

La selecció d'articles i altres referències incloses en aquesta revisió es va realitzar fent servir la base de dades PubMed i el motor de cerca de Google. També s'incorporen dades publicades procedents de les fonts següents;

- Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA), que des de 1990 recull informació sobre l'estat de salut i diferents comportaments relacionats amb la salut, com l'ús de tabac, en mostres representatives de la població catalana no institucionalitzada seguit una metodologia prèviament descrita i publica els seus principals resultats anualment a internet.¹¹
- L'Enquesta sobre consum d'alcohol i altres drogues a Espanya (EDADES) forma part del conjunt d'indicadors integrats a l'Observatori sobre Drogues i Addiccions, que gestiona la Delegació del Govern per al Pla Nacional sobre Drogues del Ministeri de Sanitat. Recull cada dos anys informació relativa a l'ús de productes del tabac, alcohol i altres drogues en la població general de 15 a 64 anys.²⁵
- L'enquesta sobre ús de drogues en ensenyaments secundaris a Espanya (ESTUDES) forma també part del conjunt d'indicadors de l'Observatori sobre Drogues i Addiccions i monitora des de 1994 el consum de tabac, alcohol i altres drogues entre estudiants d'educació secundària (ESO, batxillerat i formació professional) de 14 a 18 anys. En l'edició de l'enquesta

Josep M. Suelves Joanxich

Agència de Salut Pública de Catalunya.
Departament de Salut.
Universitat Oberta de Catalunya - UOC.

Paraules clau:

Tabac
Cigarretes
Cigarretes electròniques
Pipes d'aigua
Adolescència

corresponent a l'any 2023 també es van recollir dades d'una mostra més petita d'escolars de 12-13 anys.⁴¹

• Dades estadístiques sobre vendes de productes del tabac, publicades mensualment al web del *Comisionado del Mercado de Tabacos*.¹⁶

RESULTATS

CIGARRETES INDUSTRIALS, ÈXIT COMERCIAL I PROBLEMA DE SALUT GLOBAL DEL SEGLE XX

La difusió mundial de l'ús del tabac va iniciar-se amb la seva introducció a Europa després del primer viatge de Colom a Amèrica³, aviat acompanyada de missatges que li atribuïen diferents propietats medicinals.⁴ Diverses presentacions d'ús oral, intranasal o fumats van anar adquirint una popularitat limitada fins a la invenció de la primera màquina de fabricació industrial de cigarretes l'any 1881.⁵ La producció massiva de cigarretes i les campanyes publicitàries de les empreses tabaqueres a partir de la primera meitat del segle XX, van acabar fent de les cigarretes la presentació de tabac més habitual a Europa i Amèrica del Nord.

Les cigarretes industrials són cilindres coberts d'una capa de paper que contenen menys d'1 g d'una preparació de tabac i diferents additius que modifiquen el seu aroma, faciliten la seva combustió regular i fan possible l'emissió d'aerosols que la persona fumadora inhala³. Els efectes reforçadors de la nicotina sobre el Sistema Nerviós Central s'experimenten després de cada pipada, i contribueixen a la instauració d'una addicció que ha fet de les cigarretes industrials un producte de gran èxit comercial.

Als Estats Units (EU), la proporció de consumidors de tabac que fumaven cigarretes va créixer des del 2% l'any 1900 al 81% l'any 1952.⁶ A Espanya, la disponibilitat de tabac va ser molt limitada durant les primeres dècades del segle XX, de manera que les autoritats

van donar prioritat a la seva distribució entre els joves combatents a la Guerra Civil⁷ i van continuar el seu racionament com un producte de primera necessitat a la postguerra. A partir de la dècada de 1950, el consum de cigarretes va créixer ràpidament, fins a afectar més de la meitat dels homes adults⁸.

La difusió de l'ús de cigarretes industrials als EU va tenir un gran impacte sobre la mortalitat: les taxes de defuncions per càncer de pulmó i bronquis van passar d'uns valors de 2,6 x 100.000 habitants entre les dones i 4,3 x 100.000 entre els homes l'any 1930, a convertir-se en la causa més freqüent de mort per càncer que arribarien a màxims de 37,0 x 100.000 entre les dones i 91,1 x 100.000 entre els homes l'any 1990⁹. En el cas d'Espanya, s'estima que l'any 2016 van morir 56.124 persones (37.000 homes i 9.124 dones) per totes les causes atribuïbles al tabac, amb un 50% de les defuncions causades pel càncer i, entre aquestes, el 65% al càncer de pulmó¹⁰.

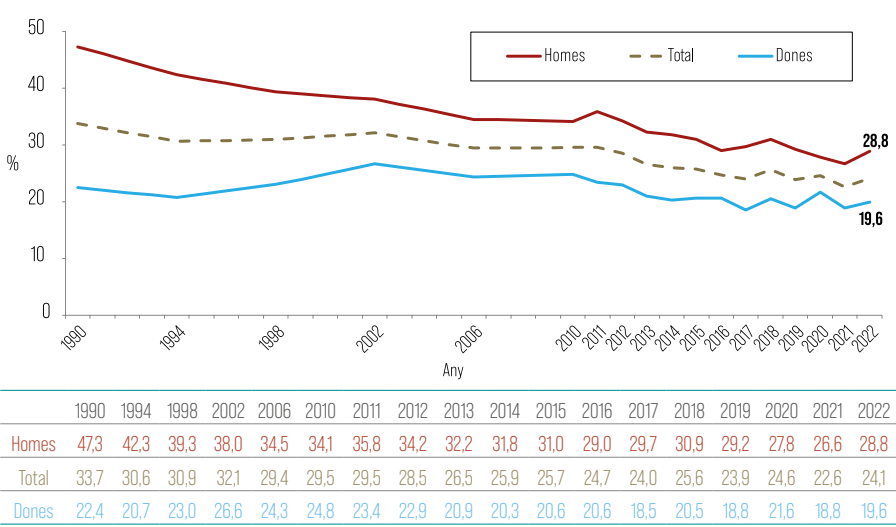
En la darrera dècada del segle XX, el percentatge de fumadors habituals (diaris o ocasionals) mantenia una tendència decreixent entre els homes i creixent entre les dones, com mostra la Figura 1. A partir de 2010, coincidint amb els avenços més significatius en les políti-

ques de control del tabac, va començar a disminuir el tabaquisme també entre les dones, de manera que la prevalença en ambdós sexes va continuar reduint-se fins a arribar a la situació actual, on el 19,6% de les dones i el 28,8% dels homes fumen habitualment i no s'observen canvis significatius en la prevalença des de 2017.

El tabaquisme és especialment elevat en els grups més joves de la població i mostra valors més baixos a mesura que augmenta l'edat. Així, l'ESCA indica que l'any 2022 fumava el 33,0% dels homes i el 24,0% de les dones de 15-44 anys, el 30,3% dels homes i el 22,2% de les dones de 45-64, el 19,5% dels homes i l'11,5% de les dones de 65-74 i, i el 10,3% dels homes i el 3,7% de les dones a partir de 75 anys. Entre els homes s'observa una relació negativa entre prevalença del tabaquisme i nivell socioeconòmic, ja que l'any 2022 fumava el 31,5% dels homes de nivell socioeconòmic inferior, el 28,4% dels del nivell mitjà i el 23,8% dels de nivell superior.

Entre homes i dones, la prevalença del tabaquisme i la mortalitat atribuïble a l'ús del tabac evolucionen a Catalunya seguint un patró d'estadis paral·lels descrit a altres països, on la mortalitat causada pel tabac tendeix a baixar entre els homes mentre continua augmentant

Figura 1. Percentatge de fumadors (diaris o ocasionals), segons sexe. Catalunya, 1990-2022



Font: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei de Prevenció i Control del Tabaquisme i de les Lesions. Enquesta de salut de Catalunya 1990-2022.

entre les dones, perquè l'ús de tabac va començar a créixer dècades enrere entre les dones, quan ja disminuïa entre els homes¹².

Des de la primera meitat del segle XX, les empreses tabaqueres han anat qüestionant les proves sobre els perjudicis del tabac i han seguit introduint al mercat diferents productes que prometen protegir la salut de qui continués fumant. Un exemple d'aquests esforços va ser la incorporació de filtres d'acetat de cel·lulosa en les cigarretes industrials, que només incorporava el 0,5% de les cigarretes fabricades als EU l'any 1935 i arribarien a estar presents en el 87,7% de les produïdes l'any 1975, alimentant la creença que d'aquesta manera es reduïen significativament els components tòxics del fum i es protegia la salut^{13,14}. A la dècada de 1970 s'inicia la comercialització de cigarretes "light" que prometen uns menors continguts de components tòxics com la nicotina i els quitrans, i també comença la comercialització de les primeres cigarretes "sense combustió", que reapareixeran amb més èxit comercial començant el segle XXI.¹⁵

Les dades d'evolució de les vendes que mostra Figura 2 posen de manifest una reducció molt important en les vendes de cigarretes des de més de 800.000 paquets anuals venuts a Catalunya abans de 2009 a menys de

450.000 a partir de 2013. Aquesta disminució respon a la reducció del consum de tabac, però també a l'emergència d'altres productes que es presenten a l'apartat següent.

CIGARRETES FETES A MÀ

Com mostra la Figura 2, la venda de picadura segueix una tendència oposada a la que s'observa en el cas de les cigarretes industrials, de manera que una part de la reducció de l'ús d'aquestes últimes pot atribuir-se a la seva substitució per cigarretes fetes a mà¹⁷. A Catalunya, el percentatge de persones que declaven fumar cigarretes fetes a mà era del 3,4% l'any 2006 (4,6% dels homes i 1,7% de les dones fumadores) i va augmentar fins al 37,7% l'any 2022 (34,3% dels homes i 42,3% de les dones); amb els majors percentatges d'utilització de cigarretes fetes a mà entre les persones fumadores més joves (gairebé la meitat en el grup de 15 a 44 anys)¹¹.

A diferents països, la preferència per l'ús de cigarretes fetes a mà s'ha vist facilitada per unes polítiques fiscals que ajuden que la picadura de tabac tingui preus relativament més baixos que els de les cigarretes industrials¹⁸ i també per la percepció errònia que les cigarretes fetes a mà són menys perjudicials per a la salut, ajuden a fumar menys, o tenen un sabor millor en comparació amb les cigarretes industrials.¹⁹ El fet que algu-

nes marques de picadura es presentin com productes més naturals o ecològics, la possibilitat d'escollir quins filtres i papers de fumar o quina quantitat de tabac posar a les cigarretes, i el temps de preparació, alimenten aquesta visió de les cigarretes fetes a mà.

Un estudi de les emissions de cigarretes elaborades amb diferents marques de picadura de tabac comercialitzades a Espanya va revelar concentracions de nicotina, quitrans i monòxid de carboni superiors a les permeses en el cas de les cigarretes industrials.²⁰ S'han publicat treballs que mostren que la picadura conté més additius que les cigarretes industrials, i que les persones que en consumeixen tenen una motivació més baixa i fan menys intents per deixar de fumar.²¹ Poden consultar-se diferents materials de suport a l'educació sanitària que posen en qüestió aquestes creences errònies en relació amb les cigarretes fetes a mà, disponibles a internet²².

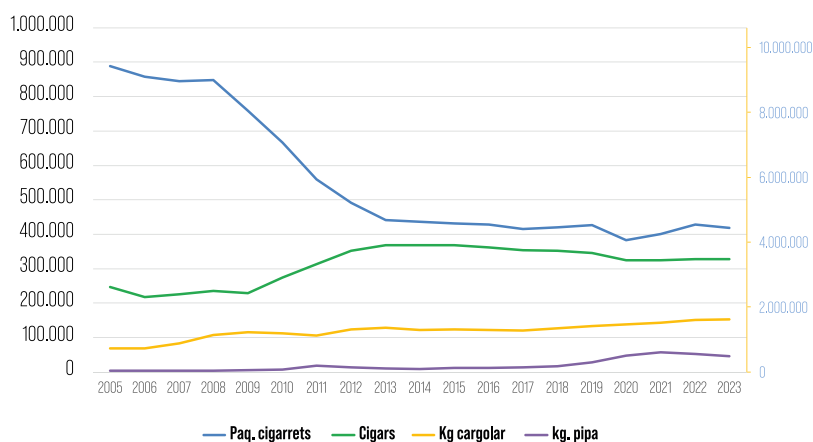
PIPA D'AIGUA ("SHISHA", "CATXIMBA", "NARGUILE" ...)

Les pipes d'aigua són dispositius originaris de l'Índia que han estat utilitzats per consumir preparacions a base de tabac, cannabis o altres productes, utilitzades històricament a Àsia, Àfrica i alguns països d'Europa de l'Est. L'ús d'aquests dispositius s'ha popularitzat recentment a la Unió Europea i Amèrica del Nord.²³ En essència, la pipa d'aigua facilita la inhalació del fum que passa a través d'un dipòsit amb aigua o altres líquids, després d'escalfar una preparació a base de tabac amb un carbó encès, tal com mostra la Figura 3 i descriuen alguns tutorials a internet.²⁴

S'estima que el 17,4% de la població espanyola de 15 a 64 anys ha fumat algun cop a la vida amb pipa d'aigua (19,4% dels homes, 15,3% de les dones), i el 5,5% ho ha fet en els 12 mesos previs (6,1% dels homes, 5,0% de les dones)²⁵.

A casa nostra, l'ús de pipes d'aigua es practica sovint en grup a establiments

Figura 2. Evolució de les vendes de productes del tabac a Catalunya, 2005-2023



Font: Elaboració pròpia a partir de dades del Comissionat per al Mercat del Tabac

d'hostaleria (de vegades anomenats *shisha lounges*) que faciliten als seus clients l'accés a aquests dispositius. Com que la prohibició de fumar als espais tancats d'ús públic només s'aplica al consum de productes amb tabac, molts establiments permeten l'ús de pipes d'aigua a l'interior dels locals, on de vegades s'admeten menors de 18 anys (als qui no està permès subministrar cap producte amb tabac o que imiti el seu consum). S'ha observat la presència de concentracions significatives de nicotina i de partícules de diàmetre $\leq 2.5\mu\text{m}$ en mostres d'aire de l'interior de locals que oferien pipes d'aigua, indicatives d'un incompliment de la normativa de tabac.^{26,27}

L'ús ocasional de pipes d'aigua planteja riscos per a la salut per manca d'higiene al compartir els dispositius, i causa complicacions agudes com la intoxicació pel monòxid de carboni procedent de la combustió de carbó, descrita en el nostre entorn.²⁸

Les emissions de les pipes d'aigua contenen altres substàncies amb capacitat de causar càncer i malalties respiratòries, com nicotina, quitrans, hidrocarburs aromàtics policíclics, formaldehid i acetaldehid, nitrosamines i metalls pesats, i s'ha posat de manifest l'associació entre l'ús regular de pipes d'aigua i l'aparició de símptomes respiratoris, disminució de la funció pulmonar, malaltia pulmonar obstructiva crònica, aterosclerosi, cardiopatia isquèmica i càncer de pulmó.²⁹

CIGARRETES ELECTRÒNIQUES ("VAPERS")

Són dispositius equipats amb una bateria i una resistència elèctrica que vaporitza un líquid que conté propilenglicol, glicerina, aromatitzants i sovint nicotina, generant un aerosol que recorda el fum de les cigarretes. A Catalunya, van irrompre al mercat al voltant de 2013, quan van aparèixer nombrosos punts de venda que promocionaven aquests dispositius com una eina efectiva per deixar el tabac i per consumir nicotina en els llocs on estava prohibit fumar, aprofitant

que no existia encara cap normativa que regulés la seva fabricació, comercialització i ús. La preocupació pels potencials riscos de l'ús d'aquests dispositius i pel seu impacte negatiu en les polítiques de prevenció i control del tabaquisme va motivar la publicació de recomanacions per part de diferents organitzacions professionals i científiques.^{30,31} A Catalunya, una Instrucció del Servei Català de la Salut va prohibir la promoció, venda i utilització de CE als centres i serveis sanitaris.³² Una modificació parcial de la Llei 28/2005 (coneguda com a *Llei del tabac*) i l'aprovació d'una nova directiva europea sobre productes del tabac l'any 2014 i, posteriorment, la transposició espanyola de la normativa europea^{2,33} van introduir les regulacions actuals aplicades a les CE susceptibles de contenir nicotina i els seus líquids de recàrrega, (però no els líquids ni les CE rebutjables sense nicotina) que limiten parcialment la seva publicitat, fixen la concentració i contingut màxim de nicotina i estableixen el registre de fabricants, importadors i productes comercialitzats a Espanya. A més, la normativa prohibeix la venda i el subministrament de CE -amb nicotina o sense- als menors de 18 anys.

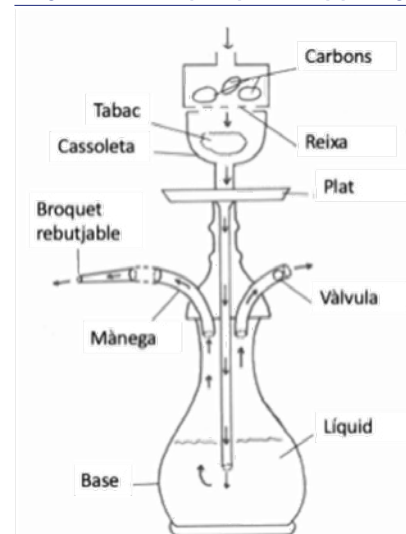
La tecnologia de les CE i els líquids de recàrrega ha anat evolucionant, de manera que es poden identificar diferents generacions de dispositius, des dels més antics que imitaven l'aspecte d'una cigarreta industrial, als més moderns amb dissenys atractius i formulacions que proporcionen concentracions elevades de nicotina a l'organisme i augmenten el seu potencial addictiu³⁴. **A més de la nicotina, amb efectes cardiovasculars i addictius ben coneguts, els aerosols de les CE contenen partícules ultrafines, metalls pesats, compostos amb acció cancerígena com el formaldehid i l'acetaldehid, i nitrosamines específiques del tabac, entre moltes altres, amb efectes perjudicials per a la salut**³⁵. Els líquids de les CE contenen milers de substàncies que imiten el sabor de fruites, còctels,

postres i lliminadures, que se sap que afavoreixen l'inici del consum entre adolescents i joves, per la qual cosa ja estan prohibides en les cigarretes industrials.

La difusió de les CE és un motiu de preocupació per a les autoritats sanitàries pel seu potencial impacte negatiu sobre la salut dels consumidors, especialment joves i adolescents, i perquè, en condicions de la vida real,³⁶ no han demostrat ser una ajuda segura i efectiva per abandonar el tabac, sinó que contribueixen al manteniment de l'addicció a la nicotina i permeten que continuï un ús dual de tabac convencional. L'OMS³⁷ ha demanat accions per reforçar les mesures de control de les CE després de constatar el ràpid creixement del seu consum al mercat global i mostrar que incorporen milers de sabors que les fan atractives per a infants i joves, hi ha un creixement del consum a l'adolescència (especialment dels dispositius rebutjables), tenen efectes perjudicials sobre la salut, no han demostrat ser efectius per a la cessació tabàquica a escala poblacional, i són promoguts per empreses subjectes a conflictes d'interessos amb la salut pública.

A Catalunya, el 12,9% de la població de 15 anys i més, declarava l'any 2022 haver utilitzat alguna vegada CE i l'1,1% afirmava estar-ne fent ús en aquell mo-

Figura 3. Elements principals d'una pipa d'aigua



Traduït al català de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Narguile_v3.png, amb llicència CC 4.0

ment, tot i que aquests percentatges eren superiors en el grup de 15 a 44 anys (un 26,7% les havia provat i un 2,8% les utilitzava actualment)¹¹.

PRODUCTES DE TABAC PER ESCALFAMENT

Algunes empreses tabaqueres han desenvolupat dispositius destinats a fumar tabac sense necessitat de sotmetre'l a temperatures tan elevades com les que es produeixen amb la incandescència de les cigarretes convencionals, anunciant-los com productes sense combustió i parcialment lliures dels compostos perjudicials presents al fum del tabac. Actualment, es comercialitzen a Espanya dos dispositius electrònics per consumir tabac escalfat: IQOS® (una marca de Philip Morris Internacional) i Glo® (British American Tobacco). Les empreses que comercialitzen aquests dispositius i les cigarretes especials que s'utilitzen, porten a terme agressives campanyes publicitàries que els presenten com una alternativa més saludable a les cigarretes industrials que les mateixes companyies continuen produint i venent a tot el món, continuant així les estratègies que han seguit històricament per mantenir la seva activitat i interferir amb les polítiques de prevenció i el control del tabaquisme.³⁸

Els dispositius destinats al consum de productes del tabac per escalfament tenen un funcionament i un aspecte que pot recordar les CE, ja que, igual que aquelles, tenen una bateria i un sistema

que genera calor per produir un aerosol que imita el fum d'una cigarreta. Aquests dispositius, però, no escalfen líquids amb nicotina, sinó preparats a base de tabac que recorden l'aspecte d'una cigarreta (un cilindre d'un preparat amb tabac recobert d'una capa exterior resistent a la calor). La seva comercialització i el seu ús estan subjectes a la majoria de les limitacions legals que s'apliquen a la resta de productes del tabac, ja que també en contenen.

No es disposa d'estimacions de la prevalença d'ús de productes de tabac per escalfament a casa nostra, però les dades d'evolució de les vendes mostren un creixement significatiu. A Itàlia, on l'ús està més estès, s'ha observat que el 40% de les persones que havien provat IQOS eren no fumadores i un 8,7% exfumadores.³⁹

ÚS DE TABAC I ALTRES PRODUCTES RELACIONATS A L'ADOLESCÈNCIA

La immensa majoria de les persones fumadores van iniciar-se en l'ús de tabac a l'adolescència, després que uns primers contactes i la ràpida aparició de símptomes de dependència de la nicotina afavorissin la progressió en el consum⁴⁰.

La Figura 4 mostra l'evolució del consum de tabac entre els escolars de 14-18 anys⁴¹ i posa de manifest una significativa tendència a la disminució del consum que es va accentuar l'any 2006 i que és especialment important en el cas

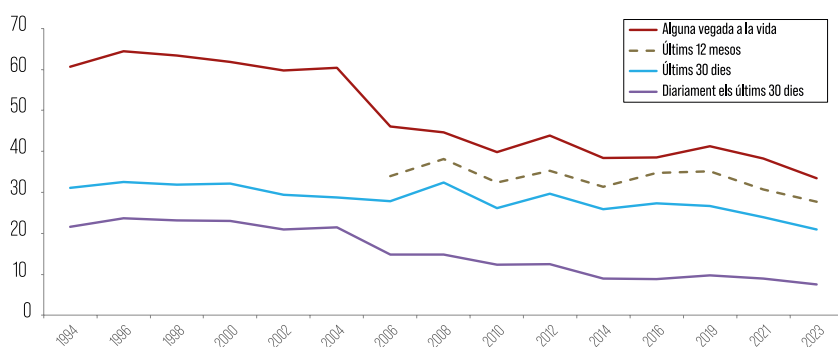
de l'ús diari, que es mantenia per sobre del 20% entre 1994 i 2004 i va iniciar posteriorment una forta tendència decreixent fins a arribar l'any 2023 al 7,5%, una mica superior entre les noies (8,1%) que entre els nois (6,9%). El 34,5% dels escolars (33,5% dels nois i 35,3% de les noies) que havien fumat en els 30 dies previs declaraven fumar exclusivament cigarretes industrials, mentre que el 16,5% fumava exclusivament cigarretes fetes a mà (15,3% dels nois, 17,4% de les noies), i el 49,0% fumava totes dues presentacions (51,1% dels nois, 47,3% de les noies), confirmant l'alta participació de la picadura de tabac en el tabaquisme a l'adolescència.

El 57,9% dels escolars de 14 a 18 anys admetia l'any 2023 haver fumat amb pipa d'aigua algun cop a la vida (59,1% dels nois, 56,7% de les noies) i el 44,8% en els 12 mesos previs (46,2% dels nois, 43,4% de les noies), un percentatge molt superior al 27,7% d'escolars que va declarar haver fumat amb pipa d'aigua l'any 2021.

Els resultats d'ESTUDES mostren també un increment molt important de l'ús de CE entre els escolars que es pot veure a la Figura 5. El percentatge d'escolars que declaraven haver utilitzat algun cop CE va créixer des del 17,0% l'any 2014 fins al 54,6% l'any 2023, i un 26,3 afirmava haver-los utilitzat en el darrer mes. En el cas dels escolars més joves -12-13 anys- el 8,0% dels nens i el 9,0% de les nenes declaren haver fumat algun cop cigarretes amb tabac, el 9,9% dels nens i el 9,1% de les nenes havien fumat amb pipa d'aigua, i el 23,6% dels nens i el 26,7% de les nenes havien fet servir CE.

Les dades disponibles en relació a l'ús de tabac i productes relacionats entre els adolescents del nostre entorn, posen per tant de manifest que, **tot i la tendència a la disminució de l'ús de productes del tabac convencionals a partir dels anys 2004 i 2006 –abans de la difusió de les CE en el mercat europeu– hi ha una gran utilització de productes emer-**

Figura 4. Evolució del percentatge d'escolars de 14 a 18 anys que declaren haver consumit tabac. Espanya, 1994-2023



Font: Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2023

gents com les pipes d'aigua i les CE entre els escolars, i una remarcable preferència per l'ús de picadura davant les cigarretes industrials. Gairebé 1 de cada 10 nens i nenes de 12-13 anys ha provat la pipa d'aigua i 1 de cada 4 les CE; més de la meitat dels adolescents de 14 a 18 anys han fumat algun cop CE i 1 de cada 4 declara haver-les utilitzat en el darrer mes.

DISCUSSIÓ

Les dades presentades mostren que la indústria tabaquera manté des de començaments del segle XX una estratègia de difusió de nous productes amb tabac i nicotina amb l'objectiu de contrarestar les polítiques preventives i seguir captant nous consumidors adolescents. L'adolescència és una etapa de transició entre la infància i l'edat adulta fortament determinada pel context històric, social i cultural: mentre que els infants d'algunes cultures passen a ser considerades persones adultes gairebé d'un dia per l'altre, a Occident tendeix a allargar-se el temps necessari per reconèixer als joves els coneixements, recursos, drets i altres atributs socials propis de l'etapa adulta.

L'adolescència es veu també influïda per processos de maduració amb un impacte cognitiu i conductual, on el desig d'experimentar pot facilitar comportaments de risc, però no és un estat patològic, sinó una etapa vital amb necessitats i característiques que cal considerar en les intervencions preventives i de promoció de la salut.

S'han assenyalat diferents factors que afavoreixen l'inici del consum de tabac i de nicotina a l'adolescència, com l'augment de l'autonomia personal en comparació amb els infants, una major impulsivitat i motivació per experimentar sensacions noves, una relativa sobrevaloració de les conseqüències immediates de la conducta en comparació amb les conseqüències a llarg termini, o l'augment de la motivació per obtenir el reforç social del grup d'iguals⁴². Aquests

factores moderen l'impacte dels missatges preventius que proporcionen referents adults, o aquells que se centren en les conseqüències negatives a llarg termini, especialment quan són percebudes com a improbables, no formen part d'experiències quotidianes o semblen molt allunyats en el temps.

L'abordatge del consum de tabac i altres productes relacionats a l'adolescència no comença ni acaba en aquesta etapa de la vida, sinó que forma part d'un conjunt de mesures efectives de prevenció i control del tabac com les que promou l'OMS a través de l'estratègia MPOWER⁴². Entre les accions proposades per protegir infants i adolescents del tabac i la nicotina,⁴³ destaquen l'increment del preu del tabac i les CE, el compliment estricte de la prohibició de la venda a menors, l'eliminació del mentol i altres aromes en els productes amb tabac i nicotina, la prohibició de consumir tabac i productes relacionats en entorns utilitzats per a infants i adolescents, el control de la publicitat directa i indirecta, el desenvolupament de campanyes de comunicació i programes escolars de prevenció adreçats a adolescents i joves, i el desenvolupament de programes de detecció i tractament del consum de tabac i nicotina a l'adolescència.

Hi ha una considerable evidència sobre els efectes de les intervencions educatives per a la prevenció del tabaquisme a l'escola⁴⁴ i proves de l'efectivitat d'algunes campanyes de comunicació

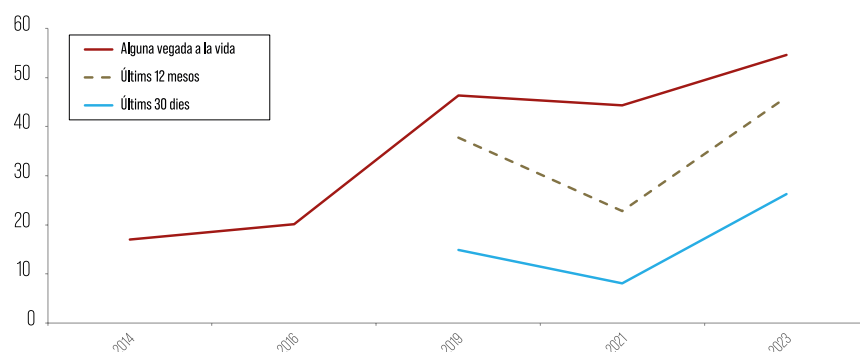
destinades a joves⁴⁵. Diferents escoles i instituts catalans participen en el programa escolar *Classe sense Fum*, adreçat a l'alumnat de primer cicle d'ESO,⁴⁶ i s'han desenvolupat campanyes de prevenció del tabaquisme adreçades a la població jove⁴⁷. Tot i que la demanda d'ajuda professional per deixar el tabac és molt baixa entre adolescents i joves, gairebé dues terceres parts dels fumadors de 14 a 18 anys afirmen haver-se plantejat abandonar el tabac, i més de la meitat d'aquests declara haver-ho intentat, per la qual cosa és necessari continuar oferint suport per a la cessació tabàquica des de tots els nivells als centres i serveis sanitaris.

CONCLUSIONS

La indústria tabaquera manté una estratègia de difusió de nous productes amb l'objectiu de contrarestar les polítiques preventives i continuar captant consumidors adolescents.

Els professionals farmacèutics, com tots els professionals de la salut, juguen un paper molt important promovent i impulsant polítiques de control del tabaquisme des de les societats científiques i professionals, participant en els programes de cessació tabàquica⁴⁸ i, en general, donant suport a la comunitat i a la ciutadania des dels diferents àmbits on desenvolupen la seva activitat, des dels serveis de salut pública⁴⁹ a la farmàcia comunitària.⁵⁰ ■

Figura 5. Evolució del percentatge d'escolars de 14 a 18 anys que declaren haver consumit cigarretes electròniques. Espanya, 2014-2023



Font: Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2023

Bibliografia

- World Health Organization. Tobacco. Key facts [Internet]. [citat 7 març 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. [Internet]. Boletín Oficial del Estado. Legislación consolidada. Disponible a: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2005-21261>
- Wikipedia contributors. Cigarette [Internet]. 2024 [citat 3 març 2024]. Disponible a: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cigarette>
- Stewart GG. A history of the medicinal use of tobacco 1492-1860. *Med Hist*. 1967;11(3):228-68.
- SHAFEEY Q, ERIKSEN M, HANA ROSS H, Mackay J, editors. HISTORY OF TOBACCO 6000 BCE-2009 CE. En: The Tobacco Atlas, 3rd edition [Internet]. 3rd ed. Atlanta, Georgia: The American Cancer Society; [citat 1 març 2024]. Disponible a: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-09/Chapter%2032.%20The%20history%20of%20tobacco.pdf>
- Gardner MN. Risk, Pleasure, and Change: Using the Cigarette to Teach U.S. Cultural History [Internet]. Vol. 47. 2013 [citat 3 març 2024]. Disponible a: <https://www.society-forhistoryeducation.org/pdfs/THGardner.pdf>
- Cortés-Blanco M. Tabaquismo durante la Guerra Civil Española (1936-1939). *Prevención del Tabaquismo* [Internet]. 2002 [citat 3 març 2024];4(1):37-40. Disponible a: <https://issuu.com/separ/docs/v4n1/51>
- Salvador-Llivina T. Condicionantes del consumo de tabaco en España [Internet]. 1998 [citat 3 març 2024]. Disponible a: <https://cnpt.es/assets/docs/noticias/145.pdf>
- Cancer death rates in the United States over the long-run [Internet]. [citat 4 març 2024]. Disponible a: <https://ourworldindata.org/grapher/cancer-death-rates-in-the-us>
- Pérez-Ríos M, Schiaffino A, Montes A, Fernández E, López MJ, Martínez-Sánchez JM, et al. Smoking-Attributable mortality in Spain in 2016. *Archivos de Bronconeumología* (English Edition). 1 setembre 2020;56(9):559-63.
- Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Resultats de l'enquesta de salut de Catalunya (ESCA) [Internet]. [citat 4 març 2024]. Disponible a: <https://salutweb.gencat.cat/ca/departament/estadistiques-sanitaries/enquestes/esca/resultats-enquesta-salut-catalunya/>
- Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control*. 2012;21(2):96-101.
- Wikipedia contributors. Wikipedia, The Free Encyclopedia. 2024 [citat 4 març 2024]. Cigarette filter. Disponible a: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cigarette_filter&oldid=1211682249
- Harris B. The intractable cigarette «filter problem». [citat 4 març 2024]; Disponible a: <http://legacy.bmj.com/>
- O'Connor R, Schneller LM, Felicione NJ, Talhout R, Goniewicz ML, Ashley DL. Evolution of tobacco products: Recent history and future directions. Vol. 31, *Tobacco Control*. BMJ Publishing Group; 2022. p. 175-82.
- Ministerio de Hacienda. Información estadística sobre el Mercado de Tabacos [Internet]. [citat 4 març 2024]. Disponible a: <https://www.hacienda.gob.es/es-ES/Areas%20Tematicas/CMTabacos/Paginas/EstadisticasobreelMercadoTabacos.aspx>
- Fu M, Martínez-Sánchez JM, Cléries R, Villalbí JR, Daynard RA, Connolly GN, et al. Opposite trends in the consumption of manufactured and roll-your-own cigarettes in Spain (1991-2020). *BMJ Open* [Internet]. 2014;4:e552. Disponible a: <http://bmjopen.bmj.com/>
- Brown AK, Nagelhout GE, van den Putte B, Willemsen MC, Mons U, Guignard R, et al. Trends and socioeconomic differences in roll-your-own tobacco use: Findings from the ITC Europe surveys. *Tob Control*. 1 juliol 2015;24:iii11-6.
- Filippidis FT, Driezen P, Kyriakos CN, Katsounou P, Petrouli I, Giralaki C, et al. Transitions from and to roll-your-own tobacco, perceptions and health beliefs among smokers: findings from the EUREST-PLUS ITC Europe Surveys. *Eur J Public Health*. 1 juliol 2020;30:1118-25.
- Castañó Calduch T, Hebert Jiménez C, Campo San Segundo MT, Ysa Valle M, Pons Carlos-Roca A. Tabaco de liar: Una prioridad de salud pública y consumo. *Gac Sanit*. maig 2012;26(3):267-9.
- de Granda-Orive JJ, Jiménez-Ruiz CA. Algunas consideraciones sobre el tabaco de liar. *Arch Bronconeumol*. setembre 2011;47(9):425-6.
- Agència de Salut Pública de Catalunya. Els 5 mites del tabac per cargolar Són menys perjudicials els cigarrets fets a mà? [Internet]. 2015 [citat 5 març 2024]. Disponible a: https://salutpublica.gencat.cat/web/ca/ambits/promocio_salut/tabac/notes_actualitat/mites-del-tabac-per-cargolar/tabac2015_2.pdf
- Wikipedia contributors. Hookah [Internet]. 2024 [citat 5 març 2024]. Disponible a: <https://en.wikipedia.org/wiki/Hookah>
- CÓMO PREPARAR UNA CACHIMBA Tutorial para Principiantes - YouTube [Internet]. [citat 5 març 2024]. Disponible a: <https://www.youtube.com/watch?v=ZqyUJYrITl>
- OEDA. ESTADÍSTICAS 2023. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. [citat 6 març 2024]; Disponible a: <https://pnsd.sanidad.gob.es/>
- Fu M, Feliu A, Fernández E. Shishas: another way of tobacco smoking... Another source of exposure to toxic compounds. *Archivos de Bronconeumología* (English Edition). juliol 2021;57(7):449-50.
- Feliu A, Fu M, Russo M, Martínez C, Sureda X, López MJ, et al. Exposure to second-hand tobacco smoke in waterpipe cafés in Barcelona, Spain: An assessment of airborne nicotine and PM2.5. 2020 [citat 6 març 2024]; Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jenvres.2020.109347>
- Supervia A, De Paz Picornell R, Córdoba F, Gallardo P, Pallàs O, Cirera I. Intoxicación por monóxido de carbono en usuarios de pipas de agua. *Emergencias*. 2021;(33):320-1.
- Darawshy F, Abu Rmeileh A, Kuint R, Berkman N. Waterpipe smoking: A review of pulmonary and health effects. *European Respiratory Review*. 30 juny 2021;30(160).
- Xarxa Catalana d'Hospitals sense Fum. Cigarretes electròniques. Accions Xarxa [Internet]. 2013 [citat 6 març 2024];(2). Disponible a: https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/actualitat/relacionats/arxius/accionsxarxa_cat_n2.pdf
- Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. Informe del CNPT sobre los cigarrillos electrónicos [Internet]. 2013 [citat 6 març 2024]. Disponible a: <https://cnpt.es/assets/docs/noticias/85.pdf>
- CatSalut. Servei Català de la Salut. Instrucció 08/2013, de 30 de desembre de 2013. [Internet]. [citat 6 març 2024]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/instruccio-08-2013>
- Diario Oficial de la Unión Europea [Internet]. 2014 [citat 6 març 2024]. p. 1-38 Directiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 3 de abril de 2014, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de fabricación, presentación y venta de los productos del tabaco y los productos relacionados y por la que se deroga la Directiva 2001/37/CE. Disponible a: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2014-80847>
- Centres for Disease Control and Prevention (CDC). E-Cigarette, or Vaping, Products Visual Dictionary. 2019;
- Department of Health U, Services H, for Disease Control C, Center for Chronic Disease Prevention N, Promotion H, on Smoking O. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. [citat 6 març 2024]; Disponible a: www.cdc.gov/tobacco
- SMC España. El uso de cigarrillos electrónicos para dejar de fumar [Internet]. 2024 [citat 6 març 2024]. Disponible a: <https://sciencemediacentre.es/reacciones-un-estudio-sobre-el-uso-de-cigarrillos-electronicos-para-dejar-de-fumar>
- World Health Organization. Electronic cigarettes: call to action [Internet]. 2023 [citat 6 març 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/m/item/electronic-cigarettes---call-to-action>
- Bryan Clift TL, Gilmore AB. Document analysis of the Foundation for a Smoke-Free World's scientific outputs and activities: a case study in contemporary tobacco industry agnogenesis. *Tob Control* [Internet]. 13 febrer 2024 [citat 6 març 2024];0:1-10. Disponible a: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/early/2024/02/13/tc-2022-057667>
- Unidad de Prevención del Tabaquismo. Ministerio de Sanidad. Productos de tabaco por calentamiento: consideraciones de tipo sanitario y legal [Internet]. [citat 6 març 2024]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/tabaco/profesionales/docs/Informe_productos_tabaco_calentado.pdf
- Gervais A, O'Loughlin J, Meshefedjian G, Bancej C, Tremblay M. Milestones in the natural course of onset of cigarette use among adolescents. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 1 agost 2006;175(3):255-61.
- Observatorio Español de las Drogas las Adicciones. Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España, ESTUDES 2023. 2023 [citat 7 març 2024]; Disponible a: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2023_Informe.pdf
- Villalbí JR, Suelves JM, Martínez C, Valverde A, Cabezas C, Fernández E. El control del tabaquismo en España: situación actual y prioridades. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93.
- Jenssen BP, Walley SC, Boykan R, Little Caldwell A, Camenga D, TREATMENT SONATPA, et al. Protecting Children and Adolescents From Tobacco and Nicotine. *Pediatrics* [Internet]. 1 maig 2023 [citat 7 març 2024];151(5). Disponible a: <https://pediatrics/article/151/5/e2023061804/191066/Protecting-Children-and-Adolescents-From-Tobacco>
- Thomas RE, McLellan J, Perera R. Smoking prevention in schools: Does it work? Vol. 34, *Saudi Medical Journal*. 2013. p. 869-70.
- Carson K V, Ameer F, Sayehmiri K, Hnin K, van Agteren JEM, Sayehmiri F, et al. Mass media interventions for preventing smoking in young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2 juny 2017;2017(6).
- Agència de Salut Pública de Catalunya. Prevenció del consum de tabac entre joves i adolescents. Programa «Classe sense Fum» [Internet]. [citat 7 març 2024]. Disponible a: https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/tabac/Prevencio-del-consum-de-tabac-entre-joves-i-adolescents/
- Generalitat de Catalunya. La campanya del Departament de Salut i de la Fundació Ricky Rubio «Aguanta sense fumar!», segon premi a les comunicacions científiques del congrés del CNPT [Internet]. [citat 7 març 2024]. Disponible a: <https://govern.cat/salaprensa/notes-premsa/388509/campanya-del-departament-salut-fundacio-ricky-rubio-aguanta-fumar-segon-premi-comunicacions-cientifiques-del-congres-del-cnpt>
- Bagaría G, Hernandez T, Juncarol M, Veciana A, Galofré G, Gascon P, et al. Guia d'intervenció farmacèutica per a l'abordatge de la persona fumadora des de la farmàcia comunitària. Barcelona; 2021.
- Miralles-Pasqual MJ, Sala Trevejo P, Oliva Salart N. Farmacèutics/ques: Més de 125 anys fent salut pública. *Circ Farm*. 2023;81(3):57-9.
- 5Gascon P. De l'especialitat farmacèutica a la farmàcia comunitària. *Circ Farm*. 2023;81(3):53-6.

Ángeles Malonda Arsis (1902-1986)



EL PERSONATGE

Nascuda en juliol de 1902 en una família de la burgesia de Gandia (València). Va estudiar el batxillerat a l'institut Lluís Vives de València i el curs preparatori de Farmàcia a la Universitat de València en 1921. Va finalitzar, en 1926, els seus estudis de farmàcia a la Universitat Central de Madrid, on també va gaudir de ser interna en la coneguda Residencia de Señoritas de la JAE.

LA FARMACÈUTICA

Només llicenciar-se, va tornar a Gandia on va establir una oficina de farmàcia anomenada "La Central" situada al carrer Major, 46. Segons la premsa, comptava amb un laboratori i estava modernament proveïda amb especialitats nacionals i estrangeres, medicaments d'"absoluta puresa" i productes com "balons d'oxigen i caixes tecnològiques". En 1929 es va casar amb Antonio Azón Chornet, farmacèutic d'Alzira, regidor en aquesta localitat i president del Sindicat de Farmàcia de la UGT durant la guerra. En acabar la guerra va ser empresonat i assassinat per un tret dirigit a la finestra de la infermeria on prestava servei.

LA INNOVACIÓ

Tot i la seva excel·lent posició a Gandia, la guerra civil va truncar dramàticament la seva vida, tal com recull en les seves memòries publicades en 1982 i titulades "Aquello sucedió así" que van ser preseleccionades per al VIII Premio Espejo de España instituït per l'Editorial Planeta. El text ofereix un testimoni detalladíssim

dels atropellaments soferts per la parella de farmacèutics. Malonda, no només va patir la persecució i la mort del seu marit, sinó que ella mateixa va ser empresonada. Va ser condemnada a mort, posteriorment indultada, i va romandre en presó fins a 1943, quan va ser desterrada fora de València. Com narra en les seves memòries, diverses persones influents no només buscaven que fos castigada per les seves idees polítiques, sinó també per usurpar-li la farmàcia. Fins a l'any 1955, un falangista local es va apropiat de la seva farmàcia i només va poder recuperar-la pagant-li una copiosa quantitat econòmica. Anys després, Malonda va aconseguir formar part del Cos de Farmacèutics titulars (Inspectors Farmacèutics municipals) des de maig de 1958. Fins a la seva jubilació, va continuar regentant la seva farmàcia, que va continuar després sota la direcció de la seva filla i la seva neta, també farmacèutiques. La nova edició de les seves memòries publicades l'any 2015 per la Universitat de València i el premi Àngels Malonda de ciència i tecnologia instituït per l'Ajuntament de Gandia l'any 2022 són un just homenatge a la seva figura. ■

PER SABER-NE MÉS

Malonda, A., (2015), *Aquello sucedió así. Valencia, Publicacions Universitat de València.*

Los Saqueos del franquismo: La Sexta, (2019), <https://links.uv.es/LkWN8lc>

Ignacio Suay-Matallana. IILP-Universitat de València.

Ferdinand Frederick Henri Moissan (PARÍS, 1852 – PARÍS, 1907)

EL PERSONATGE

Fill de François Ferdinand, ferroviari i Joséphine Théodrine, costurera de professió. La família es traslladà a Meaux (Illa de França) el 1864 on Ferdinand inicià els seus estudis, especialment interessat per les ciències biològiques.

EL FARMACÈUTIC

Per indicació d'un amic de Meaux, va ingressar com alumne d'Edmond Frémy a l'Escola Superior de Química del Museu d'Història Natural, treballant amb Deherian qui el va animar a ampliar la seva formació. En aquest sentit, va aconseguir el Diploma de Farmacèutic (2a classe), exercint com aprenent a la farmàcia Baudry (1871-74). Després, treballant a l'Escola Superior de Química, millorà la seva formació i assolí la llicenciatura en Ciències (1877) i el Diploma Farmacèutic (1a classe) (1879). El 1880 obté el doctorat (sobre els òxids metàl·lics). Posteriorment, des de 1879 va ser professor a l'Escola Superior de Farmàcia, impartint les matèries de Química i Toxicologia (1886) i des de 1900 fou professor de Química a la Universitat de París.

Va rebre nombroses distincions: Membre de l'Acadèmia de Medicina, i de la de Ciències, Legió d'Honor, Medalla Davy, Medalla Hoffman, etc. i un cràter de la lluna porta el seu nom. Però sens dubte, el més rellevant fou la concessió del Premi Nobel de Química, l'any 1907. Va rebre un nombre important de suports i guanyà finalment, enfront d'altres investigadors com Baeyer o Mendeleev. En la cerimònia de lliurament del guardó, Peter Klason (Reial Institut de Tecnologia d'Estocolm) diria: "el món sencer ha admirat l'habilitat experimental amb la qual ha aïllat i estudiat el fluor, aquesta bèstia salvatge d'entre els elements". En tornar a París, morí de forma sobtada.

LA INNOVACIÓ

El 1886 aconseguí l'aïllament del fluor (Recherches sur l'isolement du fluor, 1887). L'elevada reactivitat d'aquest element feia difícil el seu aïllament (en forma de gas groguenc i mitjançant electròlisi), ja que



calia operar en condicions absolutament anhidres. Moissan va aconseguir-ho a l'edat de 34 anys.

D'altra banda, el 1892, va inventar el forn d'arc elèctric que permet aconseguir altes temperatures (4000 °C) si bé que després, seria millorat per diferents investigadors. No obstant, amb aquest dispositiu va aconseguir produir els primers diamants artificials (1893), emprant carboni dissolt en ferro colat.

Entre les seves obres més destacades poden destacar-se: *Le Four Électrique* (1897) y *Traité de Chimie Minérale* (1904-06). *Le Fluor et ses composés* (1900), *Traité de Chimie Minérale* (1904-06), *Le Fluor: Mémoires* (1914). ■

PER SABER-NE MÉS

Claude Viel C. (2006) *Henri Moissan, 1852-1907: pharmacien, premier Français prix Nobel de chimie, Pharmathèmes édition-communication, París. Ressenya a Revue d'Histoire de la Pharmacie*, (2007), 354, 273-274.

Josep Boatella. Professor jubilat UB.



cofb.org



cofb.org