



Publicació científica del
Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

Circular

FARMACÈUTICA

Vol. 82 / Núm. 2 SEGON QUADRIMESTRE 2024



Foto: Marta Pons

FARMACOTERÀPIA
Actualitat
en diabetis

Pàgina 17

CASOS CLÍNIC
Artritis
reumatoide: de
la mà del pacient

Pàgina 26

PLANTES MEDICINALS
Maqui: de la tradició
maputxe al seu
potencial d'ús en la
síndrome de l'ull sec

Pàgina 41

Editorial

M. Rosa Ballester

Anàlisis Clíniques

Síndrome antifosfolípida i embaràs. Estudi en el laboratori d'hemostàsia

Xavier Tejedor Ganduxé

Farmacoteràpia

Tirzepatida, el nou fàrmac d'acció prolongada per a la diabetis mellitus tipus 2

Joan Ramon Roma Mora, Marina Rovira Illamola

Actualitat en diabetis

Javier Mesía Barroso

Casos Clínics

Artritis reumatoide: de la mà del pacient

Arturo Morales Portillo, Marta Mir Cros, Francisco Torres Bondia

Asma greu no controlada

Aina Font i Barceló, Berta Torres Novella, Joan Serra Batlle,
Santi Balmes Estrada, Marta Miarons Font

Migranya:

Novetats terapèutiques

Marta Albanell-Fernández

Marina Rovira Illamola

3

Plantes Medicinals

Maqui (*Aristolochia chilensis*): de la tradició maputxe al seu potencial d'ús en la síndrome de l'ull sec

41

María José Alonso Osorio

4

Salut Pública

La farmàcia a Catalunya durant l'inici del període autonòmic: 1975-2000

46

Fernando Parrilla Valero

10

Farmacèutics innovadors

54

Francesc Sastre Marquès i Pere Joan Girona i Trius

17



26

30

36

Editorial

M. Rosa Ballester

Benvolgudes lectores, benvolguts lectors:

Us presentem el segon número de l'any que esperem que sigui del vostre interès.

En aquesta editorial volem fer una reflexió sobre la intel·ligència artificial (IA) que està transformant moltes professions, inclosa la nostra. Ja fa anys que la IA va aterrar a les nostres vides i cada vegada es fa més evident en el nostre dia a dia, tant a escala personal com professional. Aquestes eines utilitzades de manera ètica poden tenir un impacte positiu en els serveis de salut i alguns exemples de la seva aplicació en diferents àmbits de l'exercici de la professió farmacèutica són:

1. L'automatització de processos en **les oficines de farmàcia**, en la dispensació, reduint-ne els errors i en la gestió i optimització de comandes. En la elaboració de medicaments de forma precisa. Els *chatbots* i assistents virtuals són un complement en l'atenció farmacèutica del professional de la farmàcia en l'atenció al client/pacient per al monitoratge de l'ús i la ingesta dels medicaments, millorant-ne l'adherència reduint les taxes d'abandonament de la medicació prescrita i prevenint l'aparició d'esdeveniments adversos derivats d'un ús incorrecte dels fàrmacs prescrits. També permeten compartir informació sobre medicaments, interaccions i efectes secundaris als pacients.
2. La optimització de la **cadena de subministrament** de fàrmacs, ja que la IA permet predir la demanda de medicaments, optimitzar els inventaris per reduir costos i evitar desabastiments, i millorar les rutes i temps de distribució per garantir un lliurament eficient a farmàcies i hospitals.
3. El **diagnòstic i tractament personalitzat**, on la IA permet adaptar els tractaments a les característiques de cada pacient, millorant l'eficàcia dels medicaments, i ajudant en els diagnòstics analitzant dades mèdiques per oferir tractaments més precisos.
4. El **descobrimet de fàrmacs**, a partir dels models de *machine learning* (aprenentatge automàtic) que permeten identificar potencials candidats a fàrmacs de manera més ràpida i eficient i simulant interaccions per identificar possibles medicaments amb major probabilitat d'èxit en les primeres etapes del desenvolupament.
5. La **optimització d'assajos clínics**, seleccionant les persones (sanes o pacients) més adequades a través de la IA, per optimitzar els resultats i monitoritzant-les en els assajos clínics a través de dispositius de salut connectats, facilitant la recollida de dades i millorant la seva seguretat.
6. La **farmacovigilància**, on la IA facilita la detecció ràpida d'efectes adversos analitzant grans volums de dades i millora la seguretat dels medicaments identificant riscos o reaccions adverses a través d'algoritmes.
7. El desenvolupament de **teràpies assistides per IA**, ja que existeixen aplicacions digitals per tractar la depressió, l'insomni o el dolor crònic, on la IA pot ajudar a ajustar els tractaments en funció del comportament i la resposta del pacient.
8. La **educació i formació contínua**, on la IA també pot contribuir en l'aprenentatge mitjançant simulacions i programes d'educació interactiva, que permeten millorar el coneixement sobre nous medicaments i tècniques.

Sembla clar que la IA té aplicacions molt bones, però cal fer-ne un ús ètic i transparent per no agreujar els biaixos i la discriminació. Recentment, la Unió Europea ha aprovat **directrius**^{1,2} per equilibrar l'avenç de la IA amb la protecció dels drets humans i valors socials, que estableixen un marc legal, ètic i sòlid per al desenvolupament de la IA.

Esperem que gaudiu de la lectura i que us animeu a enviar-nos articles sobre l'ús de la IA en el vostre àmbit professional, per publicar a la Circular Farmacèutica. ■

¹European Commission: Directorate-General for Communications Networks, Content and Technology, Ethics guidelines for trustworthy AI, Publications Office, 2019, <https://data.europa.eu/doi/10.2759/346720>

²Artificial Intelligence Act (Regulation (EU) 2024/1689), Official Journal version of 13 June 2024, <https://artificialintelligenceact.eu/>

Síndrome antifosfolipídica i embaràs. Estudi en el laboratori d'hemostàsia

Xavier Tejedor Ganduxé

Facultatiu Especialista - Laboratori
Atenció Continuada. Anàlisis Clíniques i
Bioquímica Clínica | Laboratori Clínic Me-
tropolitana Nord. Gerència Metropolitana
Nord | Institut Català de la Salut.

Paraules clau:

Síndrome antifosfolipídica

Anticossos antifosfolipíd

Anticoagulant lúpic

INTRODUCCIÓ

La síndrome antifosfolipídica (SAF) és una condició autoimmunitària sistèmica adquirida que es caracteritza per un quadre clínic d'hipercoagulabilitat amb aparició de trombosi, avortaments de repetició o mort fetal, associat amb la presència d'anticossos antifosfolipíd (AAF)¹.

Els AAF són una família heterogènia d'immunoglobulines que van dirigits contra fosfolípids de càrrega negativa de les membranes cel·lulars o contra complexos formats entre fosfolípids i les proteïnes plasmàtiques que actuen com a factors de la coagulació. Entre ells destaquen l'anticoagulant lúpic (AL), els anticossos anticardiolipina (ACA) i els anticossos anti β 2-glicoproteïna ($\alpha\beta$ 2GPI)².

La SAF pot presentar-se de forma aïllada o primària (SAF primari) i també pot presentar-se com a SAF secundària, el qual es troba associat amb altres malalties (infeccions, neoplàsies, determinats tractaments farmacològics), on destaquen les malalties reumàtiques autoimmunitàries, sent la més freqüent el Lupus Eritematos Sistèmic (LES). Un percentatge reduït de pacients amb SAF (1%) desenvolupa un quadre d'afectació de diversos òrgans en un curt període de temps i amb una alta mortalitat. Aquesta situació és coneguda com a SAF catastròfica¹⁻³.

La SAF és més freqüent en dones que no pas en homes (5/1). Se n'han descrit algunes diferències quant a les manifestacions clíniques i immunològiques entre ambdós sexes. Així, les dones poden tenir més episodis d'artritis,

livedo reticularis i migranya, mentre que en els homes és més comú l'arteriopatia trombòtica d'extremitats inferiors o l'infart agut de miocardi, entre d'altres.³

L'edat d'inici de la SAF se situa entre els 30 i els 40 anys, encara que s'han descrit casos a totes les edats. Els pacients que comencen la malaltia passats els cinquanta anys són, amb més freqüència, homes.³

La prevalença dels AAF és majoritàriament desconeguda. Diferents estudis assenyalen que a la població general no supera l'1% i pot arribar al 20% en casos de LES. No es coneix exactament com aquests complexos formats per AAF, fosfolípids i cofactors alteren la coagulació, produint un estat d'hipercoagulabilitat amb trombosi de repetició a qualsevol part de l'organisme.³

Els embarassos en dones amb AAF són considerats d'alt risc, ja que la selecció d'aquests anticossos sobre els vasos intra vellositaris de la placenta fa que siguin característics d'aquesta malaltia els avortaments i altres alteracions com el part prematur, la pèrdua de pes del fetus i/o la preeclàmpsia.⁴

PATOGENESI DE LA SAF

Els AAF és un grup heterogeni d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgA), que presenten afinitat per superfícies fosfolipídiques anióniques i, per tant, són dirigits contra un complex d'aquestes característiques, com la cardiolipina, de la membrana cel·lular; també van dirigits contra proteïnes plasmàtiques (protrombina, an-

nexina V, proteïna C, proteïna S) riques en β 2glicoproteïna I (β 2GPI), que s'uneix amb avidesa als fosfolípids de superfície.

La unió dels AAF a les cadenes oberes de β 2GPI desencadena l'activació de cèl·lules inflamatòries i epitelials (neutròfils, monòcits i cèl·lules endotelials). Promou l'activació de la coagulació mitjançant la glicoproteïna IIb/IIIa, disminució de l'activitat de la cadena d'inhibició de factor tissular, disminució en activitat de la proteïna C i disminució de la fibrinòlisi. Alhora, es produeix una activació del complement que activa l'apoptosi dels trofoblasts, reducció de la gonadotropina coriònica humana, reducció de la proliferació i formació de sincicis cel·lulars. En definitiva, a causa de diferents mecanismes, l'activitat de l'anticòs antifosfolípid pot acabar en inflamació, vasculopatia, trombosi i complicacions de l'embaràs⁴.

MANIFESTACIONS CLÍNQUES

La SAF obstètrica es manifesta abans de la setmana 10, la freqüència d'avortament és del 35% i la de morts fetals del 17%. A més, s'estima que el 5-20% de les dones amb avortaments recurrents presenten AAF. Altres manifestacions de la SAF són preeclàmpsia (10 %), eclàmpsia (4%) i ruptura prematura de membranes (2%). En determinades ocasions les gestacions poden presentar retard de creixement intrauterí i flux sanguini uterí anormal. Algunes de les complicacions obstètriques són parts prematurs o poden presentar la síndrome HELLP. L'embaràs també és un factor de risc per a l'aparició de trombosi, que es donen durant tota la gestació, però especialment al puerperi. Per altra banda, s'ha observat que les pacients amb SAF obstètric tenen un risc augmentat de trombosi en la seva evolució posterior anys després de la gestació. Altres manifestacions són: la trombocitopènia i l'anèmia hemolítica autoimmunitària⁴.

Tot i que els AAF prolonguen in vitro les proves de coagulació, és rara l'aparició d'hemorràgies, sent aquestes atri-

buiïbles a trombocitopènia intensa, o a la presència de factors inhibidors de la coagulació.

DIAGNÒSTIC DE LA SAF

El diagnòstic de SAF es basa en criteris clínics i de laboratori. Segons el Consens Internacional de Sidney (2006), publicat per la ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), per al diagnòstic definitiu de SAF es requereix la presència d'almenys un dels criteris clínics i un dels de laboratori (Taula1)⁵.

Recentment s'han publicat nous criteris de classificació ACR/EULAR (2023), elaborats de manera conjunta per el Col·legi Americà de Reumatologia (ACR) i l'Aliança Europea d'Associacions de Reumatologia (EULAR). Aquests nous criteris consideren tan proves de laboratori com manifestacions clíniques, presentant major especificitat i sensibilitat

per tal de permetre una millor identificació dels pacients amb SAF (Taula 1-B)¹⁷.

PROVES DE LABORATORI

Els AAF inclosos actualment als criteris de classificació són l'AL, els anticossos ACA i els α 2GPI.

La seva detecció en pacients amb antecedents de trombosi o complicacions de l'embaràs es considera essencial en el maneig de la SAF. Per confirmar la presència d'AAF, la ISTH va establir els següents criteris:

1. Proves de coagulació prolongades dependents de fosfolípids.
2. Demostrar l'inhibidor de la coagulació utilitzant barreja de sèrums.
3. Demostrar la dependència de l'inhibidor a antifosfolípids.
4. Descartar altres coagulopaties, en particular per dèficit de factors de la coagulació.

Taula 1B. Criteris de classificació ACR/EULAR 2023

CRITERI D'ENTRADA	
Per tal que un pacient sigui classificat com a SAF ha de presentar almenys una prova positiva d'AAF en els últims 3 anys des de que es va identificar un criteri clínic associat a AAF	
· Anticossos determinats: Anticossos anticardiolipina, Anticossos anti-B2-glicoproteïna, Anticoagulant Lúpic	
CRITERIS ACUMULATIUS PONDERATS	
Si es compleix criteri anterior, s'utilitza un sistema de puntuació (del 1 al 7) sobre una sèrie de criteris agrupats en 2 dominis. Els pacients amb almenys tres punts en els dominis clínics i tres punts en els dominis de laboratori són classificats com a SAF	
Sis dominis clínics	Dos dominis de laboratori
· Tromboembolisme venós macrovascular. · Trombosi arterial macrovascular · Microvascular · Obstètric · Vàlvules cardíques · Hematològic	· Assaig de coagulació funcional per anticoagulant lúpic. · Assaig d'immunoabsorció enzimàtica en fase sòlida per anticossos IgG/IgM anticardiolipina i/o IgG/IgM anti-B2-glicoproteïna I
CLASSIFICACIÓ COM A SAF	
Els pacients amb almenys tres punts en els dominis clínics i tres punts en els dominis de laboratori	

Taula 1A. Criteris ISTH, de classificació de SAF (consens Sidney 2006)

CRITERIS CLÍNICS	CRITERIS DE LABORATORI
Trombosi vascular	Presència de l'Anticoagulant Lúpic (AL) en plasma. S'ha de confirmar en 2 o més ocasions amb un interval mínim de 12 setmanes
Morbiditat en l'embaràs · 1 o més morts fetals inexplicables en la setmana 10 o posteriors · 1 o més naixements prematurs abans de la setmana 34 · 3 o més avortes espontànies consecutives abans de la setmana 10, exclouent altres patologies	Anticossos anticardiolipina: títol mitjà/alt (>40 GPL o MPL, o >percentil 99) Anticossos anti-B2-glicoproteïna IgG/IgM: títol>percentil 99

Cal no oblidar que la presència d'AAF pot detectar-se en individus aparentment sans amb una prevalença entre l'1% al 5% i en la majoria dels casos amb títols baixos d'anticossos, així com en nombroses situacions clíniques, com ara els processos infecciosos, administració de vacunes, fàrmacs, neoplàsies (sòlides o hemopaties).

ANTICOAGULANT LÚPIC

És el que es correlaciona millor amb trombosi i patologies de l'embaràs. Per considerar-ho positiu ha de ser present en plasma, en dues o més ocasions separades, almenys, per 12 setmanes.

El fenomen anticoagulant lúpic es deu a l'acció de determinades immunoglobulines que interfereixen in vitro amb les proves coagulomètriques dependents de la presència de fosfolípids, provocant-ne així la prolongació.

L'AL està constituït per un grup heterogeni d'autoanticossos que actuen inhibint el complex protrombinasa, format pel factor X activat, el factor V activat i fosfolípids aniónics en presència de calci iònic. A través de la seva interferència amb l'acció del complex protrombinasa, l'AL inhibeix la conversió de la protrombina intervinguda per aquest complex, de manera que es prolonguen les proves coagulomètriques.

Hi ha diferents metodologies per a la

seva determinació, però sigui quin sigui el mètode seleccionat per a la detecció de LA, el diagrama de flux inclou sempre una prova de screening, un test de mescla i una prova confirmatòria (Taula 2).

Sigui quin sigui el mètode utilitzat, se n'ha d'assegurar una detecció correcta, i per això la ISTH va publicar el 2020 una sèrie de directrius a seguir per qualsevol laboratori. (Taula 3)

Dels tests més habituals per a la determinació de l'AL destaquen: el test de verí d'escurçó Rusell diluït (dVVRT), el Kaolin clotting time, el temps de tromboplastina parcial activada i el sílica clotting time (SCT). Cadascun d'aquests tests detecta diferents subpoblacions d'AAF, per la qual cosa no són intercanviables sinó complementaris.

Com que l'AL és un test fonamentat en proves de coagulació és imprescindible considerar diferents aspectes analítics i preanalítics que poden modificar-ne el resultat final.

CONSIDERACIONS PREANALÍTQUES

A. Relacionades amb tractaments que porta pautats la pacient

Entre els aspectes preanalítics a considerar, en primer lloc, s'ha de valorar si la pacient pot trobar-se en tractament anticoagulant de forma profilàctica o per fer front a una trombosi associada, ja que aquestes situacions poden generar

també resultats falsejats. És important que el laboratori pugui disposar de la màxima informació de les pacients a les quals se'ls realitza les determinacions i conèixer quin tipus de tractament porten pautat i si aquest s'ha discontinuat davant la sol·licitud, per part del clínic, de l'estudi d'hemostàsia a realitzar, ja que els diferents fàrmacs anticoagulants interfereixen de diferent forma en les proves de coagulació⁶.

Per tal de minimitzar la possibilitat d'errors de diagnòstic associats a les proves de LA, es poden utilitzar diverses estratègies. Per a la interferència d'anticoagulants, existeixen diverses possibilitats, com ara l'ús de neutralitzadors d'anticoagulants, canviar els pacients a anticoagulants que presentin menys interferències o obtenir les mostres després de mantenir el pacient lliure de l'anticoagulant durant un període de temps adequat basat en l'eliminació renal i del fàrmac.

En la Taula 4 es presenta de forma sintetitzada com es poden alterar els resultats de l'hemostàsia i què s'ha de fer davant els tractaments amb antagonistes de la vitamina K (AVK), les teràpies amb heparina o les teràpies amb anticoagulants orals d'acció directa (ACODs).

A-1. Tractament amb antagonistes de la vitamina K (AVK)

En pacients en tractament amb antagonistes de la vitamina K (AVK), les proves tant de screening com de confirmatori s'allarguen, a causa de la disminució dels nivells dels factors de la coagulació vitamina K-dependents (II, VII, IX, X). En aquests casos podrien donar resultats falsos positius a causa de les diferents sensibilitats de les proves a aquests fàrmacs¹³. Hi ha recomanacions per a aquests casos, com posposar la prova fins 2 setmanes després de suspendre el tractament, o realitzar una mescla a parts iguals amb pool de plasma normalitzat sempre que l'INR no sigui superior a 3.

A-2. Tractament amb heparines

En les teràpies amb heparina, cal saber que l'heparina no fraccionada allar-

Taula 2. Diagrama de flux en l'estudi de l'AL, per qualsevol metodologia.

Tipus de test	Característiques test	Factors que poden alterar el test
Prova de screening	· reactiu amb concentració baixa de fosfolípids. · el temps de coagulació s'allarga en presència de l'AL, perquè els fosfolípids ja no estan disponibles per a la cascada de coagulació.	· Prolongació del test · -dèficit de factors · -Inhibidors de coagulació · -fàrmacs anticoagulants · -anticoagulant lúpic
Prova de mescla	· Mescla 1:1 plasma del pacient amb pool de plasmes normals (NPP). · Aquesta mescla es mesura amb el reactiu utilitzat en la prova de screening. · En presència de l'AL, el temps de coagulació no es corregeix perquè l'AL encara inhibeix la reacció de coagulació en presència d'un aportació limitada de fosfolípids.	· Prolongació del test · -Inhibidors de coagulació · -fàrmacs anticoagulants · -anticoagulant lúpic
Prova de confirmació	· reactiu amb una concentració elevada de fosfolípids. · el temps de coagulació no s'allarga en presència de l'AL, perquè queda una fracció de fosfolípids suficient disponible per a la coagulació.	· Ràtio normalitzada o percentatge de correcció > cut-off · - anticoagulant lúpic



ga el TTPA, per la qual cosa les proves de l'AL no s'ha de sol·licitar quan els pacients reben aquest tipus de tractament¹⁴. Molts dels reactius utilitzats per a la prova dRVVT porten agents que neutralitzen heparina per intentar contrarestar al màxim possible el seu efecte. Una prova molt utilitzada per verificar si la mostra porta heparina és el temps de trombina (TT), encara que aquesta prova no és exclusiva de l'heparina i també s'allarga en altres casos com són en teràpies amb fàrmacs inhibidors directes de la trombina. Els reactius per a la prova TTPA no solen portar aquests neutralitzants, per la qual cosa es veuen més afectats aquesta interferència. Una possible estratègia per eliminar l'efecte de l'heparina és l'addició de polibrene als plasmes abans de començar la prova, encara que aquesta estratègia no és del tot efectiva, ja que els reactius de screening i confirmatori poden tenir diferents sensibilitats donant falsos positius.

A-3. Tractament amb anticoagulants orals d'acció directa (ACOD)

Les teràpies amb anticoagulants orals d'acció directa (ACOD) presenten

activitat específica contra el factor IIa (Dabigatran), o contra el Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), interferint no només en les proves de coagulació bàsica, sinó també en les proves d'hemostàsia especial, com per exemple el test de l'AL¹⁵⁻¹⁶. A la prova de dRVVT s'allarguen els temps, sobretot els inhibidors directes del Xa, ja que aquesta prova activa el factor X, com hem vist anteriorment. Alguns autors utilitzen aquesta prova, més específicament el dRVVT confirmatori, com a prova de screening per descartar/confirmar la presència d'ACOD en plasma, juntament amb les proves bàsiques de temps de protrombina (TP), temps de tromboplastina parcial activada (APTT) i temps de trombina (TT). El Rivaroxaban planteja un problema especialment important, ja que perllonga els temps del dRVVT screening, però en afegir fosfolípids en excés (dRVVT confirmatori) el temps no s'allarga, per la qual cosa dona com a resultat falsos positius en aquesta prova. Aquest problema és especialment important, ja que amb les proves bàsiques de coagulació no podem descartar la presència de Rivaroxaban, al contrari del que passa amb el Dabigatran que

pot ser descartat amb la prova del TT.

B. Relacionades amb l'obtenció de la mostra

També cal considerar les incidències relacionades amb l'obtenció de la mostra, perquè es pot comprometre la detecció de l'AL si la mostra és insuficient o es troba parcialment coagulada. L'adequat ompliment dels tubs de citrat després de l'extracció sanguínia, per a una sol·licitud d'AL, requereix de nou parts de sang amb una part de citrat. Els tubs de coagulació amb mostra insuficient, a causa d'una extracció difícil, condueixen a un excés d'anticoagulant citrat sòdic, que sobre dilueix el plasma com també condueix a un excés de citrat que pot comprometre la recalcificació necessària per promoure la coagulació en les proves d'AL. Si immediatament després de l'extracció hi ha una demora en l'homogeneïtzació dels tubs sanguinis, també poden conduir a la coagulació parcial dins del tub d'extracció de sang, que després comprometrà les proves posteriors de l'AL, generalment a causa de temps prolongats o no coagulables¹⁰⁻¹¹.

C. Relacionades amb el transport de la mostra

Les incidències relacionades amb el transport des del lloc d'obtenció fins al laboratori on s'han de centrifugar de forma adequada per tal d'obtenir les mostres de plasma a testar, podran comprometre també la detecció de l'AL si la mostra no s'ha pogut preservar de forma òptima fins al moment del seu processament. Es poden obtenir resultats negatius, especialment per a mostres amb AL que haurien de donar un resultat positiu feble. Això és un risc important que molts laboratoris han d'assumir quan treballen a partir de mostres congelades, ja que les sèries analítiques es realitzen només en dies concrets. En aquests casos, les condicions de preservació de les mostres de plasma han de ser rigoreses, mantenint-se a -20 °C durant un màxim de 14 dies o a -70 °C si el temps d'emmagatzematge, abans de fer la prova, ha de ser superior⁷.

Taula 3. Recomanacions de la ISTH

Recomanacions	
PREPARACIÓ MOSTRA	Doble centrifugació del plasma per tal d'eliminar plaquetes de la mostra.
ASSAJOS A UTILITZAR	dRVVT i TTPa
PROVES	· Dos proves seleccionades, fonamentades en diferents principis ◦ 1ª prova: dRVVT. ◦ 2ª prova: TTPa (baix contingut fosfolípids + sílica activador) · LA positiu davant una de les dues proves positives.
EXPRESSIÓ DELS RESULTATS	Ràtio screening (temps coagulació pacient / temps referència screening) Ràtio confirmatori (temps coagulació pacient / temps referència confirmatori) Ràtio normalitzada (ràtio screening / ràtio confirmatori) Percentatge correcció [(ràtio screening - ràtio confirmatori) / ràtio screening] x 100

Taula 4. Interferències en els tests d'AL, amb els tractaments anticoagulants habituals

TRACTAMENT	dRVVT (segons)	CAUSA AFECTACIÓ	COMPROVACIÓ
AVK	Falsos positius Allargament screening i confirmatori	Disminució dels nivells dels factors vitamina K dependents	mescla a parts iguals amb pool de plasma normalitzat
Heparina	Falsos positius	Allargament del TTPa	verificar si la mostra porta heparina amb el test temps de trombina (TT)
ACOD anti-Xa	Falsos positius	Inhibició FX	Amb dRVVT confirmatori
ACOD anti-IIa	Falsos positius	Inhibició FII	Amb dRVVT confirmatori Test Trombina

CONSIDERACIONS ANALÍTIQUES

L'estudi de l'AL l'amplia el laboratori quan existeixen proves de coagulació bàsica (temps de tromboplastina parcial activada (TTPa) que no corregeixen amb plasma normal després de descartar presència d'anticoagulants farmacològics (heparina, inhibidors directes). També es realitza en les sol·licituds de perfils d'estudi de trombosi, en determinades malalties autoimmunes i en els estudis d'infertilitat i avortaments de repetició. Existeixen diverses proves per detectar l'AL, encara que no hi ha un "gold standard" o una prova que detecti tots els casos d'AL, per això s'utilitza un panell de proves per intentar diagnosticar el nombre més gran de casos possibles.

Entre les proves a destacar hi ha el test de verí d'escorçó Russell diluït (dR-

VVT), el Kaolin clotting time (KCT), el temps de tromboplastina parcial activada (APTT) i el Sílica clotting time (SCT).

Test de verí d'escorçó Russell diluït (dRVVT)

El test comú a totes les recomanacions és el dRVVT, que utilitza un verí d'escorçó Rusell (RVV) a partir del qual és capaç de convertir el factor X en la forma activada Xa, en presència de calci. El factor Xa, conjuntament amb els fosfolípids i el factor V activat, formen el complex de protrombinasa que converteix la protrombina en trombina (Figura 1).

Per al test dRVVT s'utilitzen dos reactius, un de screening, que és pobre en fosfolípids, i un confirmatori, amb excés de fosfolípids [8]. Només en el test de screening (amb baixa concentració de fosfolípids), si en la mostra es troba

present l'AL, aquest presenta avidesa pels fosfolípids, inhibint-se la reacció fosfolípid-dependent, prolongant-se així el temps de coagulació. En el test confirmatori, amb alta concentració de fosfolípids, si la mostra presenta l'AL, s'aconsegueix neutralitzar-lo, de tal manera que es disposa d'una concentració suficient de fosfolípids per formar el complex protrombinasa donant temps de coagulació més curts.

En el test de screening s'estableix una ràtio entre el temps de coagulació de la mostra i el temps de referència obtingut amb plasmes normals.

$$\text{Ratio Screening} = \frac{\text{temps de coagulació mostra (segons)}}{\text{temps de referència screening (segons)}}$$

Si aquesta ràtio és superior a 1,2 el screening es considera positiu.

En el test confirmatori s'estableix una ràtio de forma similar

$$\text{Ratio Confirmatori} = \frac{\text{temps de coagulació mostra (segons)}}{\text{temps de referència confirmatori (segons)}}$$

El resultat final s'expressa com a ràtio normalitzada (RN) entre screening i el confirmatori.

$$\text{RN} = \frac{\text{Ratio Screening}}{\text{Ratio Confirmatori}}$$

Si aquesta ràtio és superior a 1,2 l'AL es considera positiu.

Si els temps de coagulació tant de screening com del confirmatori estan prolongats, es recomana realitzar estudis de mescla per investigar dèficits o inhibidors de factors. Si l'estudi de mescla s'allarga, es recomana fer estudis addicionals per determinar possibles interferències o la presència d'inhibidors específics de factor o la possible interferència en combinació amb AL.

Una altra de les proves que s'ha utilitzat històricament és l'APTT amb baix contingut en fosfolípids, per la qual cosa són sensibles a l'AL, com a prova de screening, encara que en utilitzar únicament aquest test no es podria descartar possibles dèficits de factor o interferències del reactiu utilitzat, per la qual cosa es recomana juntament amb la realització de l'APTT "sensible al lúpic" la realització d'una APTT "no sensible", amb

Figura 1. Principi del test dRVVT.

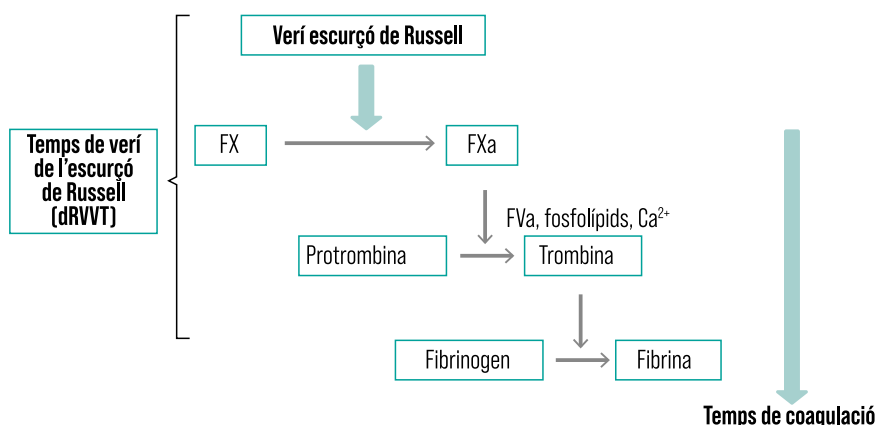
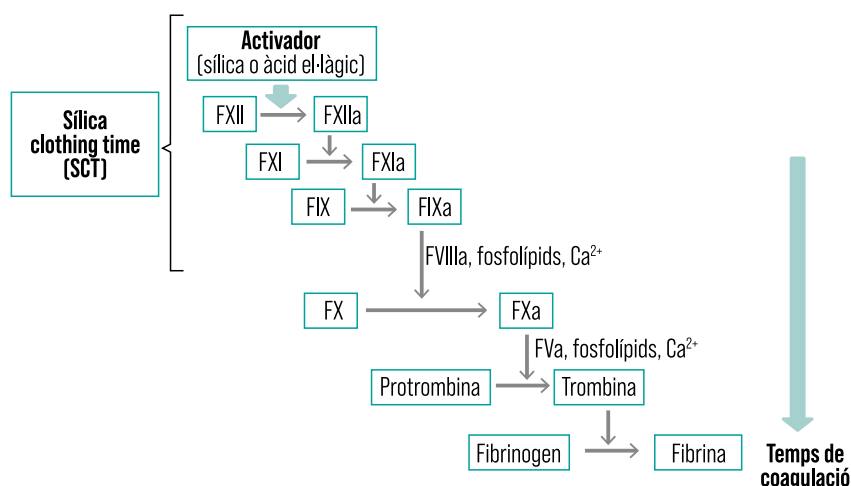


Figura 2. Principi del test SCT.



més quantitat de fosfolípids, ja sigui bé utilitzant un reactiu d'APTT diferent, o bé amb el mateix reactiu però afegint-hi major quantitat de fosfolípids, aconseguint disminuir les variacions entre reactius.

Test de Sílica clotting time (SCT)

El test de Sílica clotting time (SCT) és una prova similar al KCT però amb els avantatges de major reproductibilitat i compatible amb l'automatització. Aquesta prova, junt amb la utilització del dRV-VT, ha demostrat tenir un bon rendiment diagnòstic. El SCT amb sílica és essencialment una prova de TTPa que utilitza sílica com a activador per contacte en presència de plasma pobre en plaquetes i una baixa concentració de fosfolípids, seguit de la incorporació de calci. D'aquesta manera s'activa directament la via intrínseca de la coagulació (Figura 2). El test no s'altera per deficiències en el Factor VII o inhibidors. No existeix interferència per nivells d'heparina fins a 0,4 U/mL, ja que és neutralitzada per Polibrene. El test és insensible als tractaments amb AVK antivitaminà, per tant, els resultats són fiables en les mostres de pacients tractats amb dicumarínics⁹.

El SCT screening té una concen-

tració baixa en fosfolípids, per la qual cosa el reactiu és altament sensible a la presència de l'AL allargant el temps de coagulació en presència d'aquest. Mentrestant el SCT confirmatori té una alta concentració de fosfolípids, neutralitzant l'AL i escurçant els temps de coagulació.

El resultat final s'expressa com a ràtio normalitzada (RN) entre screening i confirmatori¹⁰⁻¹¹.

$$RN = \frac{\text{Ratio Screening}}{\text{Ratio Confirmatori}}$$

Si aquesta ràtio és superior a 1,2 l'AL es considera positiu.

En l'actualitat s'informaran les dues tècniques utilitzades (dVVRT i SCT). Si qualsevol dels tests realitzats, obté un resultat positiu, l'estudi d'AL es considera positiu¹⁰⁻¹².

Malgrat utilitzar diverses proves per intentar diagnosticar el nombre més gran casos possibles, la sensibilitat no arriba al 70%, per la qual cosa davant un resultat negatiu, però amb sospita clínica de SAF, es recomana fer un seguiment de la pacient.

CONCLUSIONS

L'AL són un grup d'immunoglobulines que es relacionen amb la SAF, junta-

ment amb els anticossos Anticardiolipina i β 2-glicoproteïna, propiciant un quadre clínic d'hipercoagulabilitat.

La prova de l'AL no presenta un "gold standard", per la qual cosa es recomana utilitzar dues tècniques diferents amb diferents principis, per minimitzar els possibles falsos negatius. Si la pacient té manifestacions clíniques i les proves són negatives, s'hauria de fer un seguiment de la pacient amb la repetició d'aquestes proves.

El dRVVT, és el test comú a totes les recomanacions i consta de dos reactius un per a screening, amb baix contingut en fosfolípids (sensible al lúpic) i un altre per al confirmatori, amb major concentració de fosfolípids (no sensible), sent el resultat final la ràtio normalitzada entre screening i el confirmatori, considerant-se positiu quan aquesta ràtio es troba elevada.

Com que l'AL és un test fonamentat en proves de coagulació, és imprescindible considerar diferents aspectes preanalítics i analítics, així com conèixer si la pacient està en tractament anticoagulant, per tal minimitzar els errors associats que poden falsejar una adequada interpretació del resultat final. ■

Bibliografia

1. Lim W. Antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:675-80.
2. Devreese KMJ. Antiphospholipid antibodies: evaluation of the thrombotic risk. Thromb Res. 2012; 130: S37-40.
3. Vreede AP, Bockenstedt PL, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists. Curr Opin Rheumatol. 2017;29: 458-66.
4. R. Raimondi, S. Der Parsehian. Síndrome antifosfolípido en el embarazo: características clínicas, diagnóstico, patogénesis y tratamiento. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. 29 (2010), pp. 147-154.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4:295-306.
6. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2020;18: 1569-75.
7. Ledford-Kraemer M, Moore GW, Bottenus R, Brandt JT, Castellone DD, Daniele C, et al. Laboratory testing for the lupus anticoagulant; approved guideline. CLSI. 2014;34:1-94.
8. Favaloro EJ. The Russell viper venom time (RVVT) test for investigation of lupus anticoagulant (LA). Am J Hematol. 2019;94:1290-6.
9. Averina M, Johannessen S, Brox J. Diagnostic accuracy of silica clotting time method for lupus anticoagulant in a clinical population with various symptoms of antiphospholipid syndrome. Lupus. 2016;25:418-22.
10. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost. 2020;18:2828-39.
11. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemost. 2009;7:1737-40.
12. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol. 2012; 157:47-58.
13. Isert M, Miesbach W, Stoeve G, Lindhoff-Last E, Linneemann B. Screening for lupus anticoagulants in patients treated with vitamin K antagonists. Int J Lab Hematol. 2015;37:758-65.
14. De Kesel PMM, Devreese KMJ. The effect of unfractionated heparin, enoxaparin, and danaparoid on lupus anticoagulant testing: can activated carbon eliminate false-positive results? Res Pract Thromb Haemost. 2019;4:161-8.
15. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47:285-95.
16. Gosselin R, Grant RP, Adcock DM. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. Int J Lab Hematol. 2016;38:505-13.
17. Barbhaiya M, Zully S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2023;75(10):1687-1702. doi:10.1002/art.42624

Tirzepatida, el nou fàrmac d'acció prolongada per a la diabetis mellitus tipus 2

Joan Ramon Roma Mora

Farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona.

Marina Rovira Illamola

Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra (CAPBSE).

Paraules clau:

Tirzepatida

Diabetis mellitus

Agonistes del GLP-1

Obesitat

Administració subcutània

RESUM

La diabetis mellitus de tipus 2 (DM2) és un problema de salut pública amb greus conseqüències mèdiques, socials i econòmiques associades. El tractament inicial es basa en canvis d'estil de vida, com la dieta i l'exercici, amb l'objectiu de mantenir una hemoglobina A1C (HbA_{1c}) per sota del 7%. Si en sis mesos no s'assoleix el control glucèmic, es comença tractament farmacològic, sent la metformina el fàrmac de primera línia. Si la metformina no és suficient o no és adequada, es poden utilitzar altres fàrmacs com sulfonilurees, inhibidors de DPP-4, iSGLT-2 o agonistes de GLP-1, segons les necessitats del pacient.

La tirzepatida és un nou fàrmac dual que actua sobre els receptors del pèptid similar al glucagó tipus 1 (GLP-1) i del polipèptid insulinoatròpic dependent de glucosa (GIP). Va ser aprovat el 2022 per tractar la DM2 en casos on la metformina no és adequada. La tirzepatida ha demostrat ser eficaç en el control glucèmic del pacient diagnosticat de DM2 i en altres variables secundàries com la reducció del pes corporal basal. Així i tot, cal fer un seguiment estret postautorització dels potencials efectes adversos, sobretot del risc de pancreatitis, les malignitats tiroïdals i la seguretat cardiovascular.

INTRODUCCIÓ

PRESENTACIÓ MALALTIA

La diabetis mellitus (DM) de tipus 2 representa un problema de salut

pública a causa de les implicacions i conseqüències pel que fa a salut, socials i econòmiques que poden patir els pacients diagnosticats d'aquesta malaltia. El seu abordatge, des dels primers moments del diagnòstic, constitueix un gran repte pel nostre sistema sanitari, ja que és fonamental assolir un control de la glucèmia que permeti evitar les complicacions macrovasculars i microvasculars a llarg termini. L'any 2021 la prevalença de DM al món era del 10,5%, del qual s'estima que aproximadament el 90% està representat per la DM tipus 2. De fet, es preveu que el 2045 assoleixi el 12,2% de la prevalença mundial, augmentant sobretot en aquells països de renda intermèdia, canviant així el paradigma de la malaltia que històricament s'associava a l'estil de vida occidental¹.

L'objectiu de control glucèmic se situa en aconseguir amb mesures farmacològiques i no farmacològiques una hemoglobina A1C glicosilada (HbA_{1c}) menor al 7%, tot i que aquest objectiu s'ha d'individualitzar en funció de les característiques i la situació clínica del pacient². El maneig inicial del pacient amb DM tipus 2 és el tractament no farmacològic, el qual es basa en tres pilars fonamentals: programes educatius orientats a modificar l'estil de vida, un pla d'alimentació adequat per assolir els objectius clínics i emfatitzar la importància de realitzar exercici físic de forma regular.

En el cas que no s'aconsegueixi un control glucèmic adequat al cap de 6 mesos, s'ha de plantejar l'inici de mesures farmacològiques. Actualment, es disposa d'un ampli ventall d'alternatives terapèutiques, on la metformina (MET) se situa com el fàrmac de primera línia. En el cas que amb la MET no s'assoleixi un control glucèmic correcte o el pacient presenti intolerància a aquesta, les opcions de fàrmacs antidiabètics de segona línia és variada, destacant les sulfonilurees (SU), els inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), els inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT-2), les tiazolidindiones (TZD) i els agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó tipus 1 (arGLP-1). La selecció d'aquest segon agent serà en funció de les característiques del pacient (pes, comorbiditats, risc d'hipoglucèmia) i també per altres factors com són la seguretat, cost-efectivitat, experiència d'ús i adherència. La insulinització, tot i que habitualment es recomana com tercer esglao terapèutic, es pot iniciar en línies anteriors en el cas que per criteris clínics (com podria ser una descompensació hiperglicèmica aguda, necessitat d'una gran reducció de HbA_{1c} o bé durant l'embaràs) es consideri adequat començar-la de forma precoç^{2,3}.

Els arGLP1 constitueixen una família d'antidiabètics segurs i eficaços en el control glucèmic i en la reducció de pes dels pacients diagnosticats de DM2. Actualment, en el nostre àmbit

els principis actius d'arGLP1 comercialitzats són: liraglutida, dulaglutida i semaglutida (Taula 1).

TIRZEPATIDA

La tirzepatida (TZP) (Mounjaro®) és un fàrmac d'una nova família, els agonistes duals dels receptors GLP-1 i del polipèptid insulíntròpic dependent de glucosa (GIP). El 2022 va ser aprovat per l'Agència Europea del Medicament (EMA) pel tractament de la DM tipus 2 no prou controlada, associada a dieta i exercici, en monoteràpia quan la MET es considera inapropiada o contraindicada o bé en combinació amb altres antidiabètics.

MÈTODES

Per la redacció d'aquest article s'ha dut a terme una cerca bibliogràfica a la base de dades PubMed, on s'han seleccionat els articles més rellevants que avaluaven l'eficàcia i seguretat de TZP, de totes aquelles revistes científiques indexades en aquesta base de dades. Al seu torn, s'han consultat els documents publicats tant a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) com a l'EMA sobre l'eficàcia i seguretat del fàrmac, en la seva versió més actualitzada. A més, s'han revisat les guies clíniques més importants publicades per l'abordatge de la diabetis mellitus de tipus 2, així com s'han consultat les bases de dades CIMA i Bifimed per comprovar l'estat i les condicions de finançament dels arGLP1.

La tirzepatida ha demostrat ser eficaç en el control glucèmic del pacient diagnosticat de DM tipus 2 i en altres variables secundàries com la reducció del pes corporal basal.

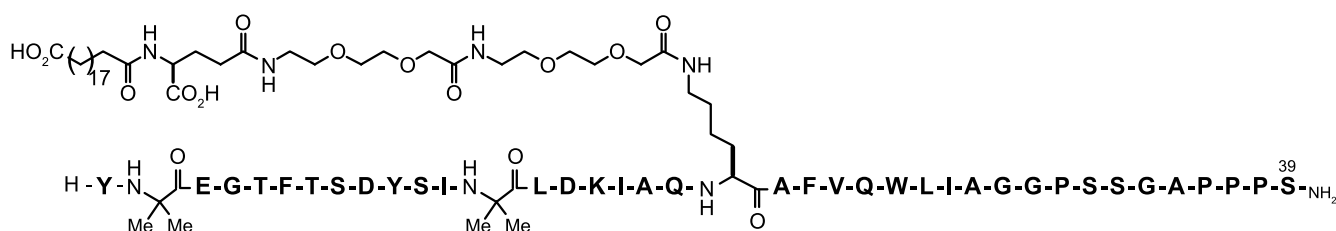
RESULTATS

La dosi inicial de TZP és de 2,5 mg, un cop per setmana. Després de quatre setmanes, aquesta dosi es pot augmentar a 5 mg. En cas necessari, la dosi es pot augmentar en increments de 2,5 mg cada quatre setmanes fins a una dosi màxima de 15 mg, sempre de forma setmanal. La TZP es pot administrar de forma subcutània tant a l'abdomen com a les cuixes i és preferible rotar el punt d'injecció entre administracions consecutives⁴.

FARMACOLOGIA

La TZP és un pèptid sintètic de 39 aminoàcids amb un mecanisme d'acció dual (Figura 1). Per una banda, actua com agonista dels receptors de GLP-1: estimula l'alliberació d'insulina a escala pancreàtica i suprimeix la secreció postprandial del glucagó, disminuint així la producció de glucosa i endarrerint el buidatge gàstric. Al

Figura 1. Estructura de la Tirzepatida. Pèptid sintètic de 39 aminoàcids basat en la seqüència del polipèptid insulíntròpic dependent de glucosa (GIP). Font: Assesment Report Mounjaro. European Medicine Agency⁴.



Els efectes
adversos més
freqüents de
tirzepatida van
ser els de tipus
gastrointestinal (GI).

seu torn, també és agonista dels receptors del GIP, que exerceix les mateixes accions a escala pancreàtica que el GLP-1 amb l'excepció que el GIP augmenta la secreció de glucagó en dejú o en situació d'hipoglucèmia quan actua sobre les cèl·lules alfa del pàncrees⁵. Per tant, la combinació d'aquests dos mecanismes permet a TZP tenir una afinitat potenciada als receptors del pàncrees simulant l'efecte de les hormones incretines, augmentant així la seva eficàcia en el tractament de la DM i l'obesitat.

FARMACOCINÈTICA

L'administració subcutània de TZP ha demostrat una biodisponibilitat elevada, al voltant del 80% en el cas de la dosi de 5 mg en participants voluntaris. El temps que triga a assolir-se la concentració màxima (Tmax) és de 24 hores (rang entre 8 a 72 hores) i el volum de distribució aparent en pacients amb DM és de 10,3 L. TZP té una unió a proteïnes plasmàtiques molt alta (99%), i això permet que l'administració pugui ser setmanal. Té un temps de semivida plasmàtica (t_{1/2}) de 5 dies i és eliminada principalment per metabolisme hepàtic⁴.

Respecte a poblacions especials, es van incloure pacients amb insuficiència renal lleu o moderada, amb una taxa de filtratge glomerular estimat (TFGe) superior o igual a 30 mL/min/1,73m², en quatre dels cinc estudis fase 3. No es van trobar diferències significatives entre aquests i els

pacients amb funció renal normal. Només en un dels estudis es van incloure pacients amb una TFGe <30 mL/min/1,73m² (n=16). Els pacients amb funció hepàtica alterada no es van incloure en els estudis fase 3. El 33,2% del pacients inclosos eren majors de 65 anys i només el 0,2% del total de pacients eren majors o igual a 85 anys, fent que l'experiència d'ús de TZP en aquest grup de població en concret sigui molt limitada. Tampoc es van incloure pacients pediàtrics en els estudis fase 3.

EFICÀCIA

Es van dissenyar cinc estudis fase 3 aleatoritzats, controlats amb comparador i multicèntrics per avaluar l'eficàcia de TZP setmanal⁶⁻¹⁰ (Taula 2). Les dosis emprades en aquests estudis van ser 5 mg, 10 mg i 15 mg, que és el rang de dosis amb els que els estudis fase 2 van demostrar que

el fàrmac era segur i eficaç. Dos estudis (GPGK, GPGI) van emprar un disseny doble cec de superioritat respecte al placebo i els altres tres estudis (GPGL, GPGH i GPGM) van ser dissenyats com estudis de no inferioritat i superioritat respecte a un comparador actiu (semaglutida 1 mg subcutani, insulina degludec i insulina glargina, respectivament). La durada dels estudis va ser de 40 setmanes (GPGK, GPGL, GPGI), 52 setmanes (GPGH) i l'estudi GPGM entre 52 i 104 setmanes. La variable principal, tant als estudis fase 2 com als estudis fase 3, va ser la diferència de la HbA_{1c} respecte al valor basal. Cal destacar que la diferència respecte al valor basal en el pes corporal es va estudiar com una variable secundària. Els resultats de la variable principal i de la variable secundària pes corporal dels estudis pivotals estan detallats en la Taula 3.

Taula 1: Característiques dels agonistes del receptor del peptid similar al glucagó tipus 1 comercialitzats actualment.

Principi actiu	Dulaglutida	Liraglutida	Semaglutida		
Nom comercial	Trulicity®	Victoza®	Saxenda®	Ozempic®	Rybelsus®
Indicació terapèutica	Diabetis mellitus 2	Diabetis mellitus 2	Obesitat	Diabetis mellitus 2	Diabetis mellitus 2
Finançament en el Sistema Nacional de Salut	Si, restringida a IMC≥30 Kg/m² i en combinació amb altres antidiabètics (no en monoteràpia)	Si, restringida a IMC≥30 Kg/m² i en combinació amb altres antidiabètics (no en monoteràpia)	No	Si, restringida a IMC≥30 Kg/m² i en combinació amb altres antidiabètics (no en monoteràpia)	Si, restringida a IMC≥30 Kg/m² i en combinació amb altres antidiabètics (no en monoteràpia)
Presentacions comercialitzades	Ploma precarregada: 0,75 mg, 1,5 mg	Ploma precarregada 6 mg/mL	Ploma precarregada 6 mg/mL	Ploma precarregada: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg	Comprimits: 3 mg, 7 mg, 14 mg
Via d'administració	Subcutània	Subcutània	Subcutània	Subcutània	Oral
Posologia	0,75 – 4,5 mg/setmana (increments de dosi cada 4 setmanes)	0,6 – 1,8 mg/dia (increments de dosi setmanals)	0,6 – 3 mg/dia (increments de dosi setmanals)	0,25 – 2 mg/setmana (increments de dosi cada 4 setmanes)	3 – 14 mg/dia (increments de dosi mensuals)
Freqüència d'administració	Setmanal	Diària	Diària	Setmanal	Diària

IMC: Índex de massa corporal. Font: Elaboració pròpia a partir de consulta a CIMA¹⁷ i Bifimed¹⁸



Entre tots els estudis es van incloure un total de 6.263 pacients que van ser aleatoritzats i van ser tractats com a mínim amb una dosi de TZP. La majoria dels pacients inclosos en els estudis fase 3 van ser pacients obesos o amb sobrepès. En els estudis GPGL, GPGH i GPGL el criteri d'inclusió en l'Índex de massa corporal (IMC) va ser ≥ 25 kg/m² i en els estudis GPGK i GPGL va ser del ≥ 23 kg/m², que permet l'accés del fàrmac a pacients amb un valor d'IMC dins la normalitat.

Totes les dosis de TZP d'administració setmanal van ser superiors al placebo i als comparadors actius en tots els estudis fase 3 respecte a la variable principal (reducció de la HbA_{1c} basal entre el 1,75%-2,11% per la dosi de 5 mg, del 1,71%-2,40% per la dosi de 10 mg i del 1,69%-2,41 per la dosi de 15 mg). Entre el 75,1% i el 89,6% dels pacients van assolir una HbA_{1c} <7,0% i entre el 21,7% i 49,6% es va aconseguir un valor inferior a

5,7%, el qual es considera un valor normal de HbA_{1c}. Cal destacar que, tot i ser una variable subrogada, la diferència de HbA_{1c} respecte al valor basal està en línia amb les recomanacions de les guies de productes en investigació clínica per al tractament o prevenció de la DM¹¹. Al mateix temps, totes les dosis de TZP van ser superiors al placebo i als comparadors actius en la variable secundària de la diferència de pes corporal respecte al valor basal, aconseguint una reducció de pes respecte al valor basal entre 5,4 i 7,6 kg a al cap de 40 setmanes amb la dosi de 5 mg; entre 7 i 9,6 kg a les 40-52 setmanes amb la dosi de 10 mg; i entre 7,8 i 11,3 kg a les 40-52 setmanes amb la dosi de 15 mg. Pels estudis que van tenir una durada de 40 setmanes i 52 setmanes no es va arribar a un nivell *plateau* de reducció de pes, demostrant una relació destacada entre l'exposició al tractament i la pèrdua de pes. Cal mencionar que és possible que

en l'estudi SURPASS-2 els resultats favorables de TZP versus semaglutida es deguin al fet de comparar dosis no equipotents dels arGLP1¹².

En una metaanàlisi que va analitzar l'efectivitat dels diferents arGLP1, es va concloure que TZP és el fàrmac que aconsegueix una major reducció de la HbA_{1c} basal (-2,10%, IC 95%: -2,47% a -1,74%), seguit de semaglutida (-1,40%, IC 95%: -1,67% a -1,12%) i de dulaglutida (-1,09%, IC 95%: -1,34 a 0,84). En aquest mateix treball, es conclou que quant a reducció de pes, TZP també és el fàrmac que aconsegueix la reducció de pes corporal més significativa respecte al basal (-8,47 kg, IC 95%: -9,68 kg a -7,26 kg), seguit de semaglutida (-3,13 kg, IC 95%: -3,95 kg a -2,31 kg) i de liraglutida (-1,33 kg, IC 95%: -2,08 kg a 0,59 kg)¹³. Respecte a la morbiditat cardiovascular (CV), els agonistes de GLP1 han demostrat benefici CV (sobretot en pacients diagnosticats de DM tipus 2 amb malaltia

Taula 2. Resum de les principals característiques dels estudis fase 3 pivotals de Tirzepatida.

	GPGL (SURPASS-1)	GPGL (SURPASS-2)	GPGL (SURPASS-3)	GPGL (SURPASS-4)	GPGL (SURPASS-5)
Nombre de pacients inclosos	478	1.878	1.444	2.002	475
Criteris d'inclusió	DM2 HbA _{1c} 7%-9,5% IMC ≥ 23 Kg/m ²	DM2 HbA _{1c} 7%-10,5% IMC ≥ 25 Kg/m ²	DM2 HbA _{1c} 7%-10,5% IMC ≥ 25 Kg/m ²	DM2 HbA _{1c} 7,5%-10,5% IMC ≥ 25 Kg/m ² Risc cardiovascular elevat	DM2 HbA _{1c} 7%-10,5% IMC ≥ 23 Kg/m ²
Tractament farmacològic previ de base	Cap (canvis a l'estil de vida)	Metformina	Metformina ±iSGLT2	1-3 ADO (Metformina±SU±iSGLT2)	Insulina glargina ± Metformina
Disseny	Doble cec	Obert	Obert	Obert	Doble cec
Dosi TZP	5, 10, 15 mg	5, 10, 15 mg	5, 10, 15 mg	5, 10, 15 mg	5, 10, 15 mg
Comparador	Placebo SC	Semaglutida SC 1 mg setmanal	Insulina degludec SC	Insulina glargina SC	Placebo SC
Durada tractament	40 setmanes	40 setmanes	52 setmanes	104 setmanes (variable principal 52 setmanes)	40 setmanes
Variable principal	Canvi HbA _{1c} respecte al valor basal	Canvi HbA _{1c} respecte al valor basal	Canvi HbA _{1c} respecte al valor basal	Canvi HbA _{1c} respecte al valor basal	Canvi HbA _{1c} respecte al valor basal

DM2: Diabetis mellitus tipus 2, HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada, IMC: índex de massa corporal, TZP: Tirzepatida, SC: subcutani, ADO: Antidiabètics orals, SU: Sulfonilurees, iSGLT-2: inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2. Font: Assessment Report Mounjaro. European Medicine Agency⁴.

Taula 3. Resultats de la variable principal i de la variable secundària pes corporal dels estudis fase 3 pivotals de Tirzepatida.

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg
GPGK (SURPASS-1)				
Població (mITT)		121	121	120
HbA _{1c} (%)	Basal (mitjana)	7,97	7,88	7,88
	Canvi respecte basal	-1,87	-1,89	-2,07
	Diferència respecte placebo (IC 95%)	-1,91 [-2,18, -1,63]	-1,93 [-2,21, -1,65]	2,11 [-2,39, -1,83]
Pes corporal (kg)	Basal (mitjana)	87,0	85,7	85,9
	Canvi respecte basal	-7,0	-7,8	-9,5
	Diferència respecte placebo (IC 95%)	-6,3 [-7,8, -4,7]	-7,1 [-8,6, -5,5]	-8,8 [-10,3, -7,2]
GPGL (SURPASS-2)				
Població (mITT)		470	469	469
HbA _{1c} (%)	Basal (mitjana)	8,33	8,31	8,25
	Canvi respecte basal	-2,09	-2,37	-2,46
	Diferència respecte semaglutida (IC 95%)	-0,23 [-0,36, -0,10]	-0,51 [-0,64, -0,38]	-0,60 [-0,73, -0,47]
Pes corporal (kg)	Basal (mitjana)	92,6	94,9	93,9
	Canvi respecte basal	-7,8	-10,3	-12,4
	Diferència respecte semaglutida (IC 95%)	-1,7 [-2,6, -0,7]	-4,1 [-5,0, -3,2]	-6,2 [-7,1, -5,3]
GPGH (SURPASS-3)				
Població (mITT)		358	360	358
HbA _{1c} (%)	Basal (mitjana)	8,17	8,19	8,21
	Canvi respecte basal	-1,93	-2,20	-2,37
	Diferència respecte insulina degludec (IC 95%)	-0,59 [-0,73, -0,45]	-0,86 [-1,00, -0,72]	-1,04 [-1,17, -0,90]
Pes corporal (kg)	Basal (mitjana)	94,5	94,3	94,9
	Canvi respecte basal	-7,5	-10,7	-12,9
	Diferència respecte insulina degludec (IC 95%)	-9,8 [-10,8, -8,8]	-13,0 [-14,0, -11,9]	-15,2 [-16,2, -14,2]
GPGM (SURPASS-4)				
Població (mITT)		328	326	337
HbA _{1c} (%)	Basal (mitjana)	8,52	8,60	8,52
	Canvi respecte basal	-2,24	-2,43	-2,58
	Diferència respecte insulina glargina (IC 95%)	-0,80 [-0,92, -0,68]	-0,99 [-1,11, -0,87]	-1,14 [-1,26, -1,02]
Pes corporal (kg)	Basal (mitjana)	90,3	90,7	90,0
	Canvi respecte basal	-7,1	-9,5	-11,7
	Diferència respecte insulina glargina (IC 95%)	-9,0 [-9,8, -8,3]	-11,4 [-12,1, -10,6]	-13,5 [-14,3, -12,8]
GPGI (SURPASS-5)				
Població (mITT)		116	118	118
HbA _{1c} (%)	Basal (mitjana)	8,29	8,34	8,22
	Canvi respecte basal	-2,23	-2,59	-2,59
	Diferència respecte placebo (IC 95%)	-1,30 [-1,52, -1,07]	-1,66 [-1,88, -1,43]	-1,65 [-1,88, -1,43]
Pes corporal (kg)	Basal (mitjana)	95,5	95,4	96,2
	Canvi respecte basal	-6,2	-8,2	-10,9
	Diferència respecte placebo (IC 95%)	-7,8 [-9,4, -6,3]	-9,9 [-11,5, -8,3]	-12,6 [-14,2, -11,0]

HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada, IC 95%: Interval de confiança 95%, mITT: Intenció de tractar modificada. Font: Assesment Report Mounjaro. European Medicine Agency⁴.

Cal fer un seguiment estret postautorització dels potencials efectes adversos, així com dels resultats dels estudis actualment en curs que avaluen l'eficàcia i la seguretat del fàrmac a escala cardiovascular.

CV establerta o amb factors CV d'alt risc); en canvi, TZP no ha demostrat aquest benefici als assajos fase 3 i per tant actualment hi ha en marxa un assaig clínic (SURPASS-CVOT) per avaluar els beneficis CV potencials i la seguretat CV^{12,14}.

SEGURETAT

La TZP es presenta com un fàrmac segur i amb un perfil de seguretat similar als arGLP1 ja comercialitzats.

EFFECTES ADVERSOS GASTROINTESTINALS

Els efectes adversos més freqüents van ser els de tipus gastrointestinal (GI), que es van notificar en un 40,1% dels pacients tractats amb TZP enfront del 20,4% dels pacients tractats amb placebo. Els efectes adversos GI més comuns van ser diarrea, nàusees, vòmits i estrenyiment, que generalment van ser dosi-dependents, lleus i de curta durada. No es van observar diferències significatives respecte als efectes adversos GI greus entre TZP i placebo, ni tampoc entre les diferents dosis de TZP.

HIPOGLUCÈMIA

El risc d'hipoglucèmia va ser baix, similar al ja conegut pels arGLP1 i els casos d'hipoglucèmia greu van ser molt pocs durant el seguiment, que principalment es van produir en combinació amb altres antidiabètics com la insulina o les SU.

IMMUNOGENICITAT

El 50% dels pacients tractats amb TZP van desenvolupar anticossos, dels quals el 4% van presentar anticossos neutralitzants. Com ja era d'esperar, per ser un pèptid no fisiològic, les reaccions al lloc d'injecció van ser majors amb TZP respecte al placebo i es van relacionar sobretot amb aquells pacients que havien desenvolupat anticossos.

ALTERACIONS PANCREÀTIQUES

Durant el seguiment dels estudis van aparèixer altres efectes adversos, com per exemple l'augment de l'amilasa i lipasa sèriques i l'augment de risc de pancreatitis, com passa amb altres arGLP1.

SEGURETAT TIROIDAL

Es va especificar prèviament com a efecte advers d'interès el perfil de seguretat tiroïdal, ja que als estudis preclínics es va observar un augment de la incidència d'hiperplàsia de cèl·lules C i carcinomes tiroïdals en ratolins. No es va diagnosticar cap cas de carcinoma medul·lar de tiroïdes (CMT) o hiperplàsia de cèl·lules C durant els estudis fase 2/3. El subgrup de pacients amb nivells elevats de calcitonina en sang se'ls hi ha realitzat un seguiment més estret, ja que es considera que la durada dels estudis podria ser curt per detectar la possible incidència de CMT. Cal dir que no es va demostrar un augment del risc de malignitat de TZP respecte als seus comparadors en cap dels estudis fase 3.

COMPLICACIONS DE RETINOPATIA DIABÈTICA

Es van excloure dels assajos clínics els pacients amb risc de complicacions de retinopatia diabètica. Als assajos fase 3 es va observar un empitjorament dels resultats d'examen ocular en els pacients tractats amb TZP (0,35% dels pacients respecte al 0,22% dels pacients tractats amb comparadors), que ha donat motiu a iniciar un estudi (SURPASS_CVOT) per caracteritzar de forma més acurada el risc de complicació de la retinopatia diabètica en pacients tractats amb TZP.

DEPRESSIÓ MAJOR/IDEACIÓ SUÏCIDA

Un altre efecte advers d'interès és el risc més gran de depressió/ideació suïcida de TZP, perquè la pèrdua de gana que produeix el fàrmac podria evitar el mecanisme compensatori d'ingesta d'aliments que aquests pacients poden presentar en situacions d'episodis depressius o angoixa vital. Es va observar un major nombre d'efectes adversos relacionats amb la depressió amb la dosi de 15 mg de TZP, però no es va observar amb les dosis de 5 mg i 10 mg ni tampoc comparant TZP amb placebo. Així i tot, l'EMA està estudiant la relació dels arGLP-1 amb la ideació suïcida per acabar de caracteritzar l'existència d'una relació causal¹⁵.

DESORDRES HEPATOBILIARS

Respecte a les alteracions hepatobiliars, es va notificar una major incidència en el grup de TZP de manera dosi-dependent versus al grup dels comparadors (principalment degut a les complicacions biliars) però sense notificar-se cap cas de colelitiasi greu.

INTERACCIONS AMB ALTRES FÀRMACS

La TZP causa un alentiment en el buidatge gàstric, fet que podria afec-

tar la taxa d'absorció dels fàrmacs que s'administren de forma concomitant per via oral. Tot i que no s'espera que sigui necessari ajustar la dosi de la majoria dels fàrmacs, es recomana monitoratge clínic en el cas de fàrmacs d'estret marge terapèutic. També caldria valorar el risc que pot comportar un retard en l'efecte per aquells fàrmacs que sigui important un inici ràpid de l'efecte⁴.

ALTRES INDICACIONS TERAPÈUTIQUES

El passat novembre de 2023 l'EMA va ampliar l'autorització de comercialització de TZP a la indicació terapèutica de control del pes, incloent-hi la pèrdua i manteniment del pes. Es

va aprovar el seu ús com a complement a una dieta baixa en calories i un augment de l'activitat física en adults amb un IMC ≥ 30 Kg/m², o bé entre 27 i 30 Kg/m² junt amb almenys una comorbiditat relacionada amb el pes (per exemple: hipertensió, dislipidèmia, apnea obstructiva del son, malaltia cardiovascular, prediabetis, DM2)¹⁶.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

La tirzepatida ha demostrat ser eficaç en el control glucèmic del pacient diagnosticat de DM tipus 2 i en altres variables secundàries com la reducció del pes corporal basal. Al

seu torn, també ha demostrat tenir un perfil de seguretat i tolerabilitat adequades, tot i que cal fer un seguiment estret postautorització dels potencials efectes adversos, sobretot del risc de pancreatitis i les malignitats tiroïdals, així com dels resultats dels estudis actualment en curs que avaluen l'eficàcia i la seguretat del fàrmac a escala cardiovascular. La tirzepatida ha estat autoritzada per l'EMA pel tractament de la DM tipus 2. Des del passat juliol del 2024, tirzepatida es troba comercialitzada a l'Estat Espanyol, sense incloure's en la prestació farmacèutica del Sistema Nacional de Salut. ■

Bibliografia

1. International Federation of Diabetes [Internet]. Bruselas: The association; 2019 [consultat 6 de febrer de 2024]. Atlas of diabetes of IFD. 10^a: International Federation of Diabetes; [aprox. 1 pantalla]. Disponible a <http://www.diabetesatlas.org>
2. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2 [Internet]. Barcelona, Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021. [consultat 6 de febrer de 2024]. Diabetis mellitus tipus 2; [aprox. 2 pantalles]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
3. McDonald M, Farrah K, Shah B. CADTH Horizon Scan Tirzepatide for Type 2 Diabetes Mellitus. Canadian Journal of Health Technologies [Internet] 2022 [consultat 12 de febrer de 2024]; 2(4): 1-19. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/EH0104_Tirzepatide%20for%20T2D_v6_PD_prep%20for%20formatting-meta.pdf
4. The European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency (EMA) Ficha técnica del medicamento Mounjaro. 2022;1-143. [Consultat 25 de febrer de 2024]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf
5. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. Diabetes Investig. 2010; 1(1-2): 8-23.
6. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021; 398(10295): 143-155.
7. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021; 385(6): 503-15.
8. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021; 398(10300): 583-98.
9. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2021; 398(10313): 1811-24.
10. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022; 327(6): 534-45.
11. The European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency (EMA) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2023;1-23. [Consultat 28 de febrer de 2024]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2_en.pdf
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus tipo 2. 2023; 1-21. [Consultat 28 de febrer de 2024]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-184-Mounjaro-tirzepatida-diabetes.pdf>
13. Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024; 384: e076410.
14. Brønden A, Christensen MB, Glinborg D, et al. Effects of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors and sulphonylureas on mortality, cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A network meta-analysis-driven approach. Diabet Med. 2023; 40(8): e15157.
15. The European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency (EMA). Amsterdam: The association; 2023 [consultat 1 de març de 2024]. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists; [aprox. 3 pantalles]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>
16. The European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency (EMA). Amsterdam: The association; 2023 [consultat 1 de març de 2024]. Mounjaro-opinion on variation to marketing authorisation; [aprox. 3 pantalles]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid; 2024 [consultat 15 de setembre de 2024]. Ficha técnica Mounjaro; [aprox. 5 pantalles]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685049/FT_1221685049.html
18. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Madrid; 2024 [consultat 15 de setembre de 2024]. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos; [aprox. 2 pantalles]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=758637>

Actualitat en diabetis

RESUM

El descobriment de la insulina, el desembre de 1921 per Banting i Brest, i la seva ràpida incorporació a la pràctica terapèutica és una clara evidència de com la investigació científica ajuda a salvar vides i transforma l'atenció clínica.

Previ al descobriment de la insulina, la diabetis era una malaltia potencialment letal que conduïa a la mort ràpida per cetoacidòsi diabètica o, adherint-se a un estricte protocol d'iniciació, desnutrició severa i mort en qüestió de mesos o d'un a dos anys.¹

En aquest sentit, els avenços tecnològics desenvolupats en els últims anys han repercutit de manera positiva en la pràctica clínica i terapèutica de la diabetis, així com en la mateixa gestió de la malaltia per part dels pacients. Aquestes millores s'afegeixen a un increment dels tipus d'insulines, un perfeccionament dels sistemes d'administració ja existents, l'ús de nous sistemes d'infusió i nous sistemes de monitoratge de la glucosa en sang. Tot això comporta una millora de la qualitat de vida de les persones, millor gestió de la malaltia per part dels malalts i familiars i una reducció de les complicacions.

INTRODUCCIÓ

La Diabetis Mellitus (DM) és una malaltia crònica del sistema endocrí caracteritzada per un increment en la concentració de glucosa en sang, originada per una inadequada o absoluta producció d'insulina pel pàncrees. Com a conseqüència, es produeixen un seguit de desordres metabòlics caracteritzats per hiperglicèmia resultant

de defectes en la segregació d'insulina, l'acció de la insulina o ambdós.

La **Diabetis Mellitus de tipus 1 (DM1)** es caracteritza per la destrucció, pel sistema autoimmune, de les cèl·lules pancreàtiques productores d'insulina (Cèl·lules β), provocant alteracions en el metabolisme glucídic amb una hiperglucèmia manifesta. Com a conseqüència, els pacients requereixen d'un **subministrament exògen d'insulina** des del primer diagnòstic.

En la **Diabetis Mellitus de tipus 2 (DM2)** hi ha una combinació de la resistència a l'efecte de l'insulina en els teixits amb una sobreproducció inicial d'aquesta (insuficient per cobrir la majoria de les necessitats derivades de la resistència); amb el pas del temps, la producció d'insulina pot disminuir per la fallada del pàncrees per mantenir la sobreproducció.¹ Davant d'aquesta fallada del pàncrees es requereix una **aportació exògena d'insulina**.

La deficiència d'insulina endògena és la causa de la diabetis; el reemplaçament d'aquesta deficiència mitjançant un aport exògen d'insulina, l'autocontrol, l'educació nutricional i diabetològica són les pautes a seguir per un bon control glucèmic. En els darrers temps hi ha hagut una considerable evolució en l'àmbit terapèutic i tecnològic en el tractament de la DM amb nous tipus d'insulina, sistemes de subministrament d'aquesta així com dels sistemes d'autocontrol.

El tractament de la diabetis mellitus es basa en quatre factors:

- Insulinoteràpia
- Dieta
- Exercici físic
- Educació diabetològica

Javier Mesía Barroso

Llicenciat en Farmàcia. Centre d'Informació del Medicament (CIM). Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona. Responsable Tècnic STAAR Surgical AG Espanya. Responsable Tècnic Gautex Médica.

Paraules clau:

Diabetis
Insulina
Bomba Insulina
Monitoratge Glucosa
Dispositius administració

En la DM1 la insulina és necessària per a la supervivència a curt termini, de manera que la principal preocupació és quin nivell de control glucèmic es pot aconseguir amb seguretat. Els beneficis de la insulina per a la DM2 rau en la prevenció o retard de complicacions cròniques permetent el control glucèmic més enllà de quines altres intervencions es poden assolir².

Els diferents perfils d'absorció i la vida mitja dels preparats d'insulina permeten adaptar la teràpia amb insulina en el pacient individualitzat, convertint-se en un element crucial del tractament modern dels pacients amb DM1.

Règims actuals per la DM1:

- Infusió Subcutània Continua Insulina (ISCI).
- Monitoratge continu de glucosa per tancar el cicle.

Règims actuals per la DM2:

- Inici amb insulina basal.
- Dosificació prandial esgraonada.
- Combinació amb altres agents.

INSULINA

L'objectiu del tractament de la DM és aconseguir un bon control metabòlic de la glicèmia (Normoglicèmia), evitar els estats d'hiperglicèmia per la man-

ca d'insulina fisiològica i evitar o prevenir l'aparició de complicacions tant agudes com cròniques (cetoacidosi diabètica, microangiopaties, macroangiopaties,...entre d'altres)³, degut a que l'hiperglicèmia és un factor de risc de diverses patologies juntament amb altres factors de risc associats (dislipèmia, hipertensió, obesitat o tabaquisme) així com d'altres efectes adversos associats amb el consum d'insulina com són el guany excessiu de pes i la lipodistròfia⁴.

Actualment, el tractament estàndard per a la DM1 és la teràpia intensiva amb **múltiples injeccions diàries d'insulina (MDI)**. Els nous avenços en teràpies amb insulina, inclòs el desenvolupament d'anàlegs d'insulina amb un temps d'acció més ràpid o perllongat, enfocaments nous o específics a l'administració, nous sistemes de monitorització de glucosa, bolígrafs nous i nous dispositius per a l'administració, són avenços que han contribuït a millorar el tractament dels pacients amb DM1, segons l'estudi Diabetes Control and Complications Trial⁵.

La teràpia intensiva amb insulina implica l'ús de múltiples dosis diàries d'injeccions (MDI), definides per tres o més injeccions diàries, en els diversos

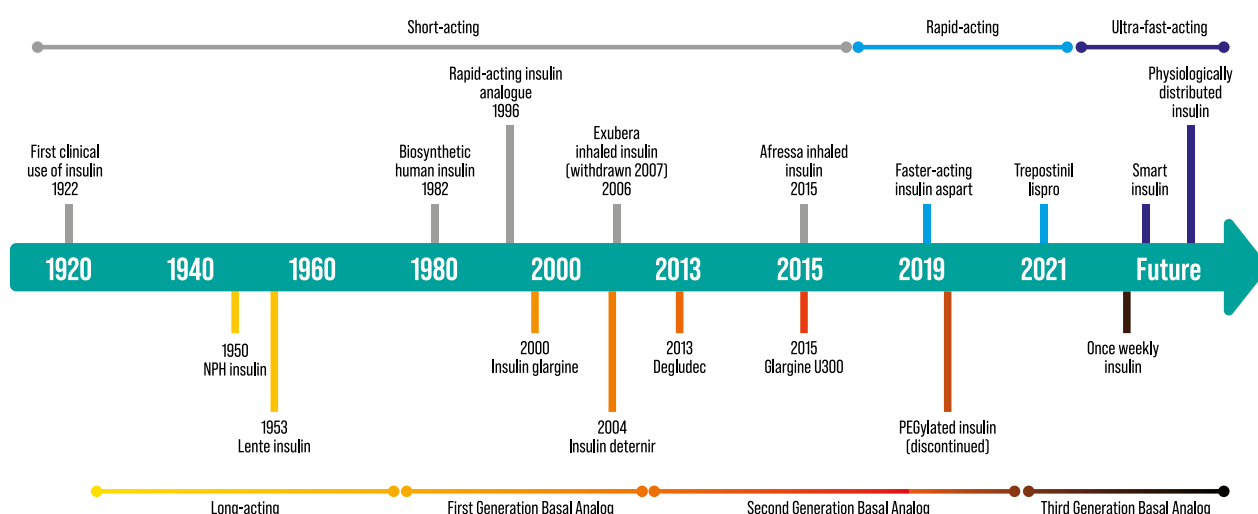
dispositius existents (vials, plomes precarregades o cartutxos) o l'ús d'una **bomba d'infusió subcutània continua d'insulina (ISCI)**.

L'ús de múltiples injeccions d'insulina (MDI) també anomenat Règim Basal/ Bolus, pretén imitar l'acció de l'insulina endògena (Fig.1), administrant una o dues dosis, en funció de la durada màxima, d'insulina d'acció lenta o perllongada (Insulina Basal) i diferents dosis d'insulina ràpida o ultrarràpida abans dels àpats (Preprandial), en forma de bolus (Fig.2).

El tractament òptim amb insulina requereix freqüents autocontrols de la glucosa en sang per fer els ajustos apropiats en la dosi d'insulina. Per tant, és essencial l'aprenentatge en l'autocontrol i en el registre dels nivells de glucosa en sang i ajustar la dosi d'insulina en funció d'aquests valors. Idealment aquests controls s'han de fer abans dels àpats així com una o dues hores després dels àpats. Per prevenir possibles hipoglicèmies nocturnes també caldria fer autocontrols de matinada.

L'organisme requereix d'insulina en absència de la ingesta d'aliments, la gestió de la diabetis requereix d'un bolus basal i un prandial (bolus abans dels àpats) lliurat com a mül-

Evolució de l'insulina des del seu descobriment.



tiples injeccions diàries o mitjançant infusió subcutània contínua d'insulina (ISCI). En el cas d'una teràpia amb ISCI aquest bolus basal correspon a petites i múltiples infusions d'insulina ràpida, ja que la durada d'acció d'aquesta insulina és curta.

La dosi inicial d'insulina diària està basada en el pes i oscil·la entre 0,4 i 1,0 unitats per quilogram de pes corporal. Aproximadament, entre el 40% i el 50% del total de l'insulina diària s'administra com a insulina basal en una dosi diària gairebé constant i serveix per reemplaçar l'insulina durant la nit, quan s'està en dejú i entre les menjades (Insulina Basal o de Fons). L'altre 50% a 60% del total de la dosi diària d'insulina és divideix en dosis a l'hora dels àpats en funció de la ingesta d'hidrats de carboni i, en menor mesura, en el contingut proteic i gras per prevenir la hiperglicèmia postprandial.

La ingesta d'hidrats de carboni determina la quantitat d'insulina necessària (Bolus) calculat en funció de la sensibilitat del pacient a la insulina. D'aquesta manera es defineixen diferents conceptes essencials en el tractament amb insulina:

• **Ràtio d'Hidrats de Carboni (HC)** definit com la **quantitat d'insulina ràpida que es necessita per metabolitzar una ració d'hidrats de**

carboni, sent 1 ració d'hidrats de carboni equivalent a 10 mg d'hidrats de carboni. Es coneix també com **Bolus – Cobertura carbohidrats, en referència a la dosi de bolus per a la cobertura dels aliments com una relació insulina/hidrats de carboni**. Aquesta relació representa quants grams d'hidrats de carboni són metabolitzats per 1 unitat d'insulina.

• **Factor de Sensibilitat a la Insulina (FSI)**, també anomenat **Bolus– Correcció glucosa alta en sang, és la glicèmia que disminueix una 1 unitat d'insulina ràpida extra, o bé la dosi de bolus per una correcció de glucosa en sang elevada. Es necessita 1 unitat d'insulina per abaixar la glucosa en 50 mg/dl**. Aquesta baixada de glucosa en

La deficiència d'insulina endògena és la causa de la diabetis; el reemplaçament d'aquesta deficiència mitjançant un aport exògen d'insulina, l'autocontrol, l'educació nutricional i diabetològica són les pautes a seguir per un bon control glucèmic

sang pot oscil·lar entre 30-100mg/dl o més, depenent de la sensibilitat individual a a insulina i altres circumstàncies.⁶

• Dosi o Bolus Basal, petites dosis d'insulina que s'administren contínuament. Programada per l'equip mèdic, no requereix intervenció del pacient. Es correspon amb la cobertura d'una insulina d'acció lenta.

• Entenem com a **Bolus** la dosi d'insulina que s'administra abans dels àpats o per a la correcció d'una hiperglicèmia. Administrada pel pacient abans de les àpats o quan la glicèmia és elevada i calculada en funció del valor determinat pel sensor. Es correspon amb una insulina d'acció ultrarràpida o ràpida.⁷

En resum, podem dir que la insulina basal és una infusió constant d'insuli-

Figura 1. Secreció insulina endògena

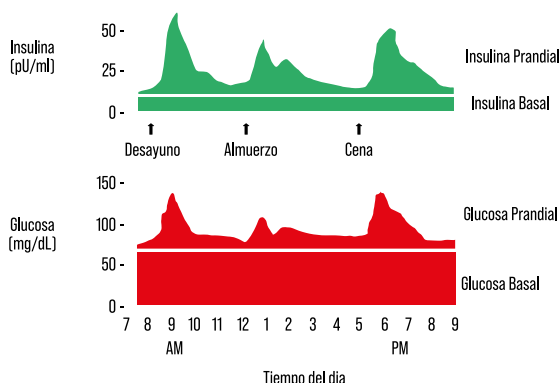
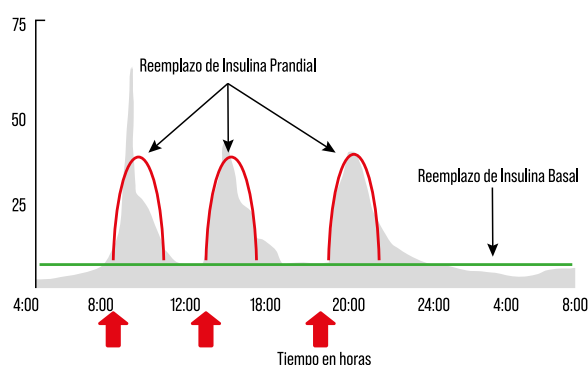


Figura 2. Teràpia amb insulina



Taula 1. Classificació de les insulines per característiques i efecte
Adaptada d'Artola S, Mata M, et al2 i actualitzada amb les noves presentacions disponibles en el mercat i la informació de les FT.

Insulina			Presentacions	Inici	Pic màxim	Durada màx	
Basals	Intermèdies	NPH	Humulina NPH® 100 UI/ml susp injectable en vial Humulina NPH KwikPen® 100 UI/ml susp injectable Insulatard® 100 UI/ml susp injectable en vial Insulatard Flexpen® 100 UI/ml susp. Inject. ploma precarregada	1-2 h	4-8 h	12 h	
			Abasaglar 100 UI/ml KwikPen® sol. injectable ploma precarregada (biosimilar) Lantus® 100 UI/ml sol. injectable vial Lantus® 100 UI/ml sol. injectable cartutxo (ploma reutilizable) Lantus Solostar® 100 UI/ml sol. injectable ploma precarregada Semglee® 100 UI/ml sol. injectable ploma precarregada (biosimilar)	1-3 h	Sense pic	20-24 h	
	Perllongades		Toujeo 300 UI/ml Solostar® sol. injectable ploma precarregada Toujeo 300 UI/ml Doublestar® sol. injectable ploma precarregada	3-4 h	Sense pic	24-36 h	
			Detemir	Levemir FlexPen® 100 UI/ml sol. injectable ploma precarregada Innolet® 100 UI/ml sol. injectable ploma precarregada	1-2 h	Sense pic	12-18 h
		Degludec	Tresiba® 100 UI/ml sol. injectable ploma precarregada	1-2 h	Sense pic	24-42 h	
			Tresiba® 200 UI/ml sol. injectable ploma precarregada				
	Prandials		Fast Aspart	Fiasp® 100 UI/ml sol. injectable vial Fiasp 100 UI/ml FlexTouch® sol. injectable ploma precarregada Fiasp 100 UI/ml Penfill® sol. injectable cartutxo (ploma reutilizable) Fiasp 100 UI/ml PumpCart® sol. injectable cartutxo (bomba d' infusió)		1-3 h	
					3-10 min		3-5 h
			Aspart	NovoRapid® 100 UI/ml sol. injectable vial NovoRapid Penfill® 100 UI/ml sol. injectable cartutxo (ploma reutilizable) NovoRapid FlexPen® 100 UI/ml sol. injectable ploma precarregada NovoRapid PumpCart® 100 UI/ml sol. injectable cartutxo (bomba d'infusió)	10-20 min	1-4 h	
				Ultraràpides			
		Glulisina	Apidra® 100 UI/ml sol. injectable vial Apidra® 100 UI/ml sol. injectable cartutxo (ploma reutilizable) Apidra 100 UI/ml, SoloStar® sol. injectable ploma precarregada	15 min	55 min	1,5-5 h	
			Lispro	Humalog® 100 UI/ml, sol. injectable vial Humalog Junior KwikPen® 100 UI/ml sol. inectable ploma precarregada Humalog KwikPen 100 UI/ml®, sol. injectable	5-15 min	30 min- 2 h	4-6 h
				Humalog KwikPen 200® UI/ml, sol. injectable ploma precarregada			
		Ràpides	Actrapid® 100 UI/ml sol. injectable vial Actrapid InnoLet® 100 UI/ml sol. injectable ploma precarregada Humulina Regular® 100 UI/ml sol. injectable vial	30 min	1,5-3,5 h	7-8 h	
Barreges		Amb insulina humana	Ràpida + NPH	Mixtard 30® 100 UI/ml susp. injectable vial Mixtard 30 InnoLet® 100 UI/ml susp. injectable ploma precarregada Humulina 30:70® 100 UI/ml susp. injectable vial Humulina 30:70 KwikPen® 100 UI/ml susp. injectable	30 min	Dual 2-8 h	24 h
				Novomix 30 FlexPen® 100 UI/ml susp. injectable ploma precarregada Novomix 50 FlexPen® 100 UI/ml susp. injectable ploma precarregada Novomix 70 FlexPen® 100 UI/ml susp. injectable ploma precarregada	10-20 min	Dual 1-4 h	14-24 h
	Amb anàlegs d'insulina*	Lispro + NPL	Humalog Mix25 KwikPen® 100 UI/ml susp. injectable Humalog Mix50 KwikPen® 100 UI/ml susp. injectable	10-15 min	Dual 30 min - 3 h	24 h	

* Les barreges d'anàlegs d' insulina es realitzen afegint un retardant protèic a l'anàleg ràpid: NPA Insulina asparta protamina, v NPL insulina lispro protamina.

* Les barreges d'anàlegs d'insulina es realitzen afegint un retardant protèic a l'anàleg ràpid: NPA Insulina asparta protamina, y NPL insulina lispro protamina.

na d'efecte ràpid mesurada en unitats internacionals per hora. Els bolus són dosis d'insulina d'acció ràpida que cobreixen àpats/hidrats de carboni/ o baixar les lectures elevades (Bolus de correcció).

El progrés en la farmacocinètica i farmacodinàmia dels anàlegs d'insulina i la tecnologia per a l'administració d'insulina van diversificar els dissenys de reemplaçament d'insulina per assemblar-se el més a prop possible de la secreció de la insulina endògena. Actualment, hi ha diferents tipus d'insulines comercialitzades al nostre entorn, que es diferencien per les característiques i els efectes, i amb diferents sistemes d'administració (Taula 1).

Cal tenir en compte que el tractament intensiu dirigit a mantenir la glucosa normal incrementa, per ell mateix, el risc d'hipoglicèmia i, per tant, és important conèixer la farmacocinètica de cada una de les insulines abans de la presa de decisions terapèutiques. La prevenció de la hipoglicèmia en una persona amb diabetis s'ha de fer de forma individualitzada per reduir-ne el risc.⁸ La insulina regular actua ràpidament, però és de vida curta i produeix hipoglicèmia relativament predictable, mentre que les insulines d'acció llarga, tenen característiques cinètiques més variables.⁹

Les Insulines Bifàsiques són mesclades d'insulina ràpida amb intermèdies amb el propòsit d'obtenir un medicament ràpid i de llarga durada. Les barreges d'insulina es prescriuen a pacients que necessiten un pla de tractament senzill: pacients d'edat avançada amb patrons regulars d'àpats i activitat física, amb problemes de visió o destresa disminuïda o estan en una fase inicial amb la teràpia d'insulina.

Un anàleg fa referència a alguna cosa que és similar a una altra. Per tant, els anàlegs de la insulina es van dissenyar per imitar el patró natural del cos d'alliberament d'insulina. Aquestes insulines fabricades sintètiques s'anomenen anàlegs de la insulina humana. Tot i això, presenten canvis estructurals menors o en els aminoàcids que els donen característiques desitjables especials quan se'ls injecta sota la pell. Un cop absorbida, actuen sobre les cèl·lules com la insulina humana, però s'absorbeixen des del teixit gras d'una manera més predecible.¹⁰

DISPOSITIUS D'ADMINISTRACIÓ D'INSULINA

L'elecció dels dispositius de lliurament es basa en les actituds, aptituds i necessitats dels pacients i en les seves preferències. Els dispositius d'administració també influeixen en la

precisió i acceptabilitat del tractament amb insulina, així com amb l'adherència i compliment de la teràpia prescrita.¹¹

Juntament amb l'evolució en el tractament amb insulina, també s'han produït avenços en els sistemes d'administració amb l'intenció d'adaptar-se a la conveniència dels pacients, assolir l'adherència al tractament i trobar formes d'evitar la incomoditat de les xeringues.

L'ús de **xeringues** és una forma d'administració obsoleta, requereix formació per evitar errors de dosificació i està associat a un impacte psicològic negatiu, per aquests motius s'han ideat ports d'administració com el i-Port Advance® que permet la inserció d'insulina sense haver de punxar-se a la pell. A més de les necessitats de conservació a temperatura estable dels vials, dificulta la seva utilització quan no es disposa dels mitjans òptims.

Les **plomes d'insulina o bolígrafs** d'insulina, van ser desenvolupats com alternativa a les xeringues, per millorar l'adherència, facilitar l'ús fora de casa i disposar d'un sistema de graduació per mesurar la dosi d'insulina més senzill i útil. Trobem dos tipus de bolígrafs: la ploma precarregada i la ploma reutilitzable. En el cas de la ploma reutilitzable cal introduir un cartutxo en la ploma per a la seva administració.

Els dispositius més nous, com ara bolígrafs d'alta precisió, permeten triar la dosi en increments o decrements de 0,5 unitats.¹²

Les **Plomes d'Insulina Intel·ligent** (Smart Insulin Pens-InPen) són sistemes que es poden emparellar per Bluetooth amb una aplicació de telèfon intel·ligent oferint l'aventatge de l'assistència amb el càlcul de la dosi/ recordatori/ seguiment o alerta de temperatura.¹³ Registren automàticament la mida de la dosi i el moment de les dosis d'insulina, proporciona

Figura 3. Sistemes d'infusió d'insulina i tipus d'insulina



L'objectiu del tractament de la DM és aconseguir un bon control metabòlic de la glicèmia, evitar els estats d'hiperglicèmia per la manca d'insulina fisiològica i evitar o prevenir l'aparició de complicacions tant agudes com cròniques

recordatoris si no es pren insulina, inclou una calculadora de dosis d'insulina amb configuracions personalitzades, fa un seguiment de la insulina a bord i té la capacitat d'integrar-se amb altres tecnologies per a la diabetis, inclosos els monitors continus de glucosa (MCG).

Injectors d'insulina (Insulin Jet Injectors) és una forma d'administració d'insulina subcutània sense agulla mitjançant un mecanisme d'aire a alta pressió. Hi ha poca experiència sobre el seu ús.¹⁴

El sistema **Big Foot Unity System** inclou tapes de bolígrafs intel·ligents que incorporen dades de monitor continu de glucosa (iMCG) integrats i instruccions de professionals de la salut per proporcionar recomanacions de dosi d'insulina per a persones amb diabetis en tractament amb múltiples injeccions diàries d'insulina (MDI). Sistema aprovat per l'FDA.¹⁵

Les **bombes d'insulina** són dispositius programables que administren insulina d'acció curta o ràpida en forma basal i de bolus, per imitar la demanda fisiològica d'insulina del pacient. Aquests pacients no reque-

reixen insulina d'acció perllongada per controlar la glucosa en sang en dejú, doncs al ser un dispositiu programable administra insulina basal segons la pauta marcada. Les bombes d'insulina permeten múltiples opcions de bolus durant el dia en funció de l'activitat física del pacient, horari de feina, exercici, malaltia i fisiologia individual.¹⁶

Les bombes d'insulina són sistemes d'administració automatitzada d'insulina (AID), també anomenats pàncrees artificial o de nansa tancada, es fan servir en l'actualitat en el tractament de les persones amb DM1.

Format per tres components connectats entre ells: un **Sistema de monitorització continua de glucosa (MCG)** o sensor, un **sistema d'infusió subcutànea continu d'insulina (ISCI)** o bomba d'insulina i un **algorisme de control** matemàtic responsable de determinar la dosi d'insulina administrar, i pot estar instal·lat a la pròpia bomba com en un dispositiu extern.

Es classifiquen en diferents tipus:

- Dispositius de circuit obert, quan no estan connectats a un monitor continu de glucosa (MCG).
- Dispositius de circuit tancat (Closed-Loop o Pàncrees Artificial): Bomba d'insulina més monitor continu de glucosa que es comuniquen entre si a través d'un programa informàtic, o d'un telèfon mòbil o dins de la bomba.

- Sistemes amb aturada automàtica per predicció d'hipoglicèmia: els algorismes interrompen automàticament la infusió d'insulina basal quan prediu arribar a un valor de risc d'hipoglicèmia definit prèviament i tenint en compte el valor del sensor.
- Sistemes híbrids de llaç tancat: Combinació de la bomba d'insulina amb la monitorització continua de glucosa i un algorisme inclòs en un microprocessador que controla la infusió automàtica d'insulina segons les dades de glucosa que s'obtenen del sensor. Gestionen de manera autònoma l'administració basal d'insulina però que requereixen l'aportació dels usuaris a l'hora de menjar amb la introducció manual dels hidrats de carboni a ingerir. És important destacar que l'educació detallada continua sent essencial malgrat l'augment del grau d'automatització en l'administració d'insulina i la detecció de glucosa. (Figura 6)

La calculadora de bolus és un programa integrat en el software de la bomba d'insulina que permet als pacients dosificar la insulina en funció de les racions d'hidrats de carboni a ingerir i els nivells de glucosa en sang. La calculadora de bolus fa servir la relació Insulina/Carbohidrats (I/C), definit com el nombre de grams d'hidrats de carboni que metabolitza una unitat d'insulina, el factor de sensibilitat a la insulina i la insulina activa per garantir l'administració de la dosi correcta d'in-

Figura 4. i-Port Advance® Medtronic



ulina, sempre en funció del valor de glucosa en sang.

Sistemes DIY (Do It Yourself), es combinen bombes i sensors d'insulina amb algorismes de lliure accés intern. No han estat aprovats ni avaluats per cap agència reguladora, la seva utilització es fa sota la responsabilitat de l'usuari.¹⁷

Sistema de Pegat de Bomba d'Insulina (Insulin Patch-Pump System): Són més discrets, més petits, més lleugers, sense tub i rebutjables/semirebutjables i es classifiquen com a simplificats (mecànics) o dispositius amb totes les funcions (electromecànics).¹⁸

MONITORATGE DE GLUCOSA

El monitoratge regular de la glucosa permet a les persones amb diabetis guiar la seva teràpia amb insulina i avaluar si els seus objectius glucèmics s'estan aconseguint de manera segura. Històricament, la concentració de glucosa s'avaluava a partir de l'orina utilitzant reactiu de coure (Benedict) i més tard tira de reactius basada en

glucosa oxidasa, detectant només els nivells de glucosa quan s'arribava al llindar renal de glucosa. Avui dia, la concentració de glucosa es mesura a partir de sang capil·lar mitjançant un mesurador de glucosa portàtil o del líquid intersticial mitjançant un dispositiu de monitorització contínua de glucosa (CGM).¹⁹

Els tres mitjans disponibles per avaluar el control glucèmic són:

1. Hemoglobina A1c (HbA1c),
2. Autocontrol de glucosa en sang (SMBG), i
3. Monitorització contínua de glucosa (CGM)

1-Uns nivells elevats de glucosa en sang produeixen una glicosilació espontània de l'hemoglobina. La forma glicosilada de l'hemoglobina (Hemoglobina glicosilada, HbA_{1c}) es fa servir com a mesura de la glicèmia a la que han estat exposats els hematíes, i és un reflexe de la mitja de control metabòlic en els últims 2-3 mesos, doncs la vida mitja dels hematíes és de 120 dies²⁰

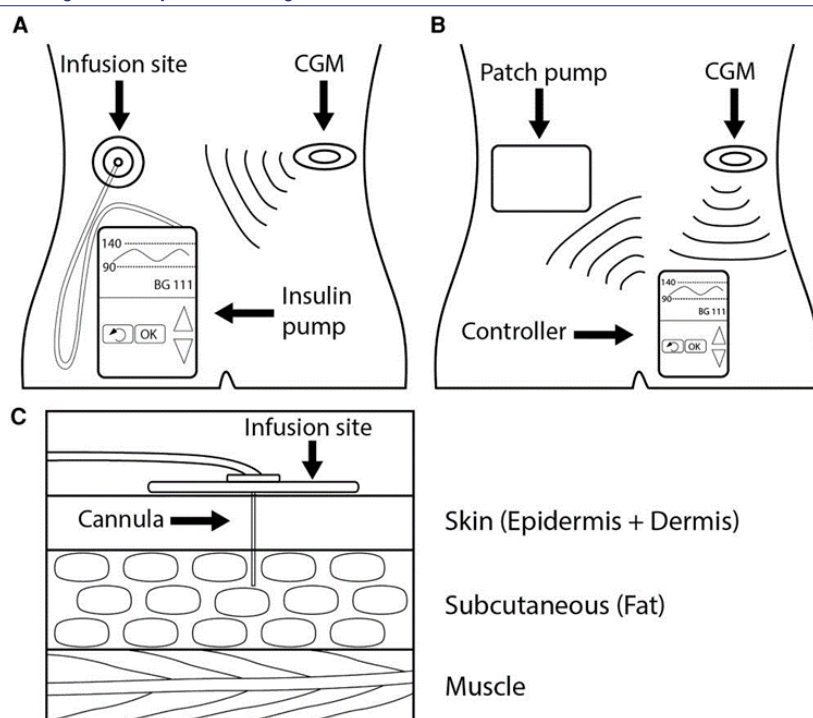
2-Autocontrol de glucosa en sang amb Medidors de Glucosa en Sang: El primer medidor de glucosa en sang fou inventat el 1971 per Anton Hubert Clemens. El medidor tenia capacitat per donar un valor aproximat de glucosa en sang per lectura de la llum reflectant en una tira reactiva que produïa un canvi colorimètric posterior a l'aplicació d'una gota de sang per acció de la glucosa oxidasa. Aquesta determinació colorimètrica és el fonament químic dels medidors de glucosa en sang. Avui en dia requereixen menys volum de sang i menys temps per determinar el valor. Ha estat el sistema més emprat durant molts anys fins l'aparició dels MCG.²¹

3-Monitoratge Continu de Glucosa: Un MCG subcutani estima les concentracions de glucosa en sang mesurant la concentració de glucosa en el líquid intersticial mitjançant un sensor inserit directament sota la pell.

Els monitors continus de glucosa (MCG) controlen contínuament la glucosa en sang mitjançant un dispositiu extern connectat al cos i ofereix actualitzacions de la glucèmia en temps real. Al llarg dels anys s'han tornat més precisos i han introduït una nova manera de gestionar la glucosa en sang, introduint el concepte de **Temps en Rang (TIR, de l'anglès Time In Range)** definit com el percentatge de temps en el que es troben les medicions de glucosa entre 70 i 180 mg/dl obtingudes per monitoratge continu de glucosa (MCG). L'Associació Americana de Diabetes (ADA) recomana que el objectiu sigui un TIR>70%. Alguns estudis determinen que la disminució del TIR incrementa el risc de complicacions.²²

Podem trobar el TIR Superior (Time Above Range) percentatge de lectures o temps el dia per sobre del interval glucèmic objectiu, i inferior (Time Below Range) percentatge de lectures o temps el dia per sota del interval glucèmic objectiu.²³

Figura 5. Components i configuració sistema infusió subcutànea continua insulín (ISCI).



A, ISCI amb tub i monitor continu de glucosa (MCG).

B, ISCI sense tub, o bomba de pegat amb MCG.

C, Lloc d'infusió amb la canícula inserida al teixit subcutani per al lliurament d'insulina.

A diferència dels dispositius d'autocontrol de la glucosa, que proporcionen una medicació estàtica en el temps de la glucosa, els dispositius MCG donen informació en format numèric i gràfic, informant de les tendències dels nivells de glucosa amb indicadors gràfics de la tendència, assenyalant la direcció i la velocitat dels canvis en els nivells de glucosa en sang. Aquestes dades habiliten els pacients a respondre de manera més ràpida per mitigar o prevenir les tendències de la glicèmia. El seguiment continu ens proporciona un perfil més ampli i exhaustiu de les fluctuacions de la glicèmia durant tot el dia a més de subministrar informació sobre les tendències i el perfil de glucosa del pacient, el que ajuda a identificar i prevenir períodes no desitjats d'hipoglicèmia i hiperglicèmia.²⁴

La capacitat de rastrejar contínua-ment els nivells de glucosa per MCG ha canviat el dia a dia (i cada nit) en la vida dels pacients, especialment entre els nens i les seves famílies.

Com a complement dels sistemes d'autocontrol i per a una millor gestió per part dels pacients i dels equips mèdics, s'han desenvolupat **Programes per descàrrega de dades**,

que fan un enviament de les dades, a través de una connexió a internet, a un servidor remot que reb les dades transferides pel pacient per aplicacions específiques. Hi ha softwares específics per cada bomba i sistema de monitoratge continu de glucosa (MCG) per a la descàrrega de dades de la manera més convenient possible. Permet generar i visualitzar informes, gràfics, estadístiques,... accessibles pel pacient i amb la possibilitat de ser vinculats al compte d'un centre sanitari i compartir la informació amb el professional sanitari.²⁵

Tot i aquests avenços en la teràpia amb insulina, molts pacients no assolixen els objectius glucèmics establerts pels estàndards internacionals. Per això, i gràcies als avenços tecnològics, s'han desenvolupat nous sistemes de monitoratge continu de la glucosa en temps real (SMCGrt) permetent més precisió dels dispositius de lliberació automàtica d'insulina. Alhora, els SMCGrt permeten obtenir informació de les tendències de la glucèmia, ens donen un perfil de les fluctuacions diàries de glucosa i permeten identificar i prevenir períodes no desitjats d'hiperglicèmies o hipoglicèmies.

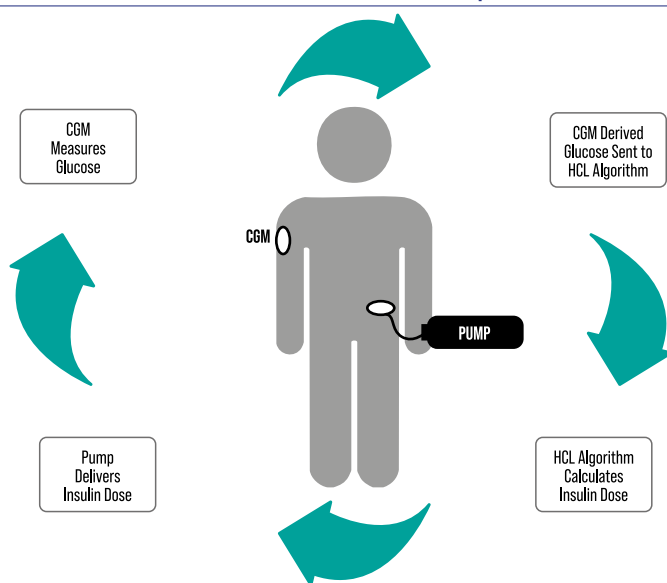
CONCLUSIONS:

La insulinoteràpia s'ajusta a la secreció fisiològica pancreàtica, a través de diversos tipus d'insulines comercialitzades. Les noves insulines basals aconsegueixen major flexibilitat horària, estabilitat, control glucèmic i reducció d'hipoglicèmies. L'administració d'insulina en forma bolus-basal és la més apropiada per a la DM1. La bomba d'insulina proporciona un estil de vida més còmode, però requereix més dedicació i autocontrol per part del pacient.

Les noves eines combinen MCG amb bombes d'infusió continua d'insulina que automatitzen la dosificació i l'administració d'insulina. Un equip d'atenció mèdica capacitada ha de proveir d'educació i capacitació a les persones que fan servir aquests nous tractaments per controlar la seva diabetis i comprendre les dades que aquests dispositius proporcionen per permetre'ls-hi prendre les millors decisions de tractament per cada persona.

Malgrat els avenços, la tecnologia de la diabetis no és per a tothom i les opcions de tractament seran, i han de seguir sent, una decisió compartida entre l'equip de diabetis i la persona amb diabetis, adaptada segons les preferències personals després d'una informació i educació imparcials.

Figura 6. Il·lustració d'un sistema híbrid de circuit tancat. Un Sistema de monitoratge continu de glucosa mesura la concentració de glucosa intersticial i envia la mesura de glucosa a l'algoritme de control. L'algoritme calcula la dosi d'insulina necessària en funció del valor de glucosa rebut. La bomba d'insulina lliura la dosi d'insulina. El cicle es repeteix²²²



CLAUS PER GESTIÓ DE LA MALALTIA

- Instruccions per gestionar la vida diària
- Gestió en dies de malaltia
- Ús ISCI
- Ajustar dosi insulina
- Comptatge HC
- Prevenir i saber gestionar les hipoglicèmies i la cetoacidòsi diabètica
- Comprendre el paper de l'autocontrol de glucosa en sang (SBMG) i del monitoratge continu de la glucosa en temps real (rtCGM)
- Cursos educatius en diabetis. ■

Bibliografia

- Marla J. Hayes. An Overview of Insulin Therapy in the Management of Diabetes Mellitus. Nursing Continuing Professional Development (NCPD) [Internet]. Novembre/Desembre 2023 [Consultat 29 de febrer 2024]; 41(6): 298-303. Disponible a: <http://journals.lww.com/homehealthcarenurseonline> by BhDMf5ePHKavIzEoumIthQFN4a+kJLhEZgbslHo4XMI0hCywCX1AWnYQp/IIQRHD3i3D00-dRyi7TvSF4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwZLe= on 02/29/2024
- Steven J. Russell, Firas H. El-Khatib, Manasi Sinha, Kendra L. Magyar, Katherine McKeon, Laura G. Goergen, Courtney Balliro, Mallory A. Hillard, David M. Nathan, Edward R. Damiano. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014 [Consultat 29 de febrer de 2024]; 371: 313-325
- Adela-Emilia Gómez Ayala. Terapia insulínica: Revisión y actualización. Revista Offarm, publicat Elsevier [Internet]. Novembre, 2008 [Consultat 22 de març 2024]; 27(10): 1-8. <https://elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13128906>
- Marla J. Hayes. An Overview of Insulin Therapy in the Management of Diabetes Mellitus. Nursing Continuing Professional Development (NCPD) [Internet]. Novembre/Desembre 2023 [Consultat 07 de març 2024]; 41(6): 298-303. Disponible a: <http://journals.lww.com/homehealthcarenurseonline> by BhDMf5ePHKavIzEoumIthQFN4a+kJLhEZgbslHo4XMI0hCywCX1AWnYQp/IIQRHD3i3D00-dRyi7TvSF4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwZLe= on 02/29/2024
- David M. Nathan, for the DCCT/EDIC Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine [Internet]. September, 1993 [Consultat 21 març 2024]; 329(14): 977-986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401 Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199309303291401>
- Emmanouil Benioudakis, Eleni Karlafti, Argyroula Kalaitzaki, Georgia Kaiafa, Christos Savopoulos, Triantafyllos Didangelos. Technological Developments and Quality of Life in Type 1 Diabetes Mellitus Patients. A Review of the Modern insulin Developments Analogues, Continuous Monitoring and Insulin Pump Therapy. Bentham Science [Internet]. 2022 [consultat 10 abril 2024]; 18(7): 40-48. DOI: 10.2174/157339981866621103163208
- Dra. Marta Botella Serrano, Servicio de Endocrinología y Nutrición; Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. Madrid. Bombas de insulina y monitorización continua de glucosa. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) [Internet]. [Consultat 28 de març 2024]; 1-5. https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2538/030621_014629_268178842.pdf
- Khalid Benkhadra, Fares Alahdab, Shrikant U. Tamhane, Rozalina G. McCoy, Larry J. Prokop, Mohammad Hassan Murad. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Endocrine [Internet]. Jan, 2017 [Consultat 8 d'abril de 2024]; 55(1): 77-84; doi: 10.1007/s12020-016-1039-x.
- Roy W. Beck, Richard M. Bergenstal, Lori M. Laffel, John C. Pickup. Type 1 Diabetes: Advances in technology for management of type 1 diabetes. The Lancet. www.thelancet.com [Internet]. Vol 394 October 5, 2019 [consultat 12 de març 2024]. Lancet 2019; 394: 1265-73 Published Online September 15, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31142-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31142-0)
- Martha Nolte Kennedy, Marlene Bedrich, Linda White Gray, Lisa Kroon, Marina Demetsky. Insulin analogs. Diabetes education online [Internet] Diabetes Teaching Center at the University of California, San Francisco. [Consultat 2 abril 2024] <https://dtc.ucsf.edu/types-of-diabetes/type1/treatment-of-type-1-diabetes/medications-and-therapies/type-1-insulin-therapy/types-of-insulin/insulin-analogs/>
- Lynne L. Levitsky, Madhusmita Misra. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate, Post TW [Ed], UpToDate, Waltham, MA. [Consultat 18 març 2024]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-child-and-adolescents?source=search_result&search=management+of+type+1+diabetes+management+in+children&selectedTitle=1%7E150
- Olga Kordonouri, Karin Lange, Torben Biester, Nicolai Datz. Determinants of glycaemic outcome in the current practice of care for young people up to 21 years old with type 1 diabetes under real-life conditions. Diabet Med [Internet]. May, 2020 [consultat 22 abril 2024]; 37: 797-804 [PubMed: 31498923]
- Roy W. Beck, Richard M. Bergenstal, Lori M. Laffel, John C. Pickup. Type 1 Diabetes. Advances in technology for management of type 1 diabetes. Lancet [Internet]. 2019 [consultat 18 de març 2024]; 394: 1265-73. Published Online September 15, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31142-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31142-0)
- Matthew C. Riddle. The current schemes of insulin therapy: Pro and contra. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2021 April [Consultat 13 de març 2024]; 175(2021): 108817-108826. <http://www.elsevier.com/locate/diabres>
- George Grunberger, Jennifer Sher, Myriam Allende, Thomas Blevins, Bruce Rode. The Use of Advanced Technology in the Management of Persons with Diabetes Mellitus. Endocrine Practice [Internet]. May 2021 [consultat 12 maig 2024]; 27(2021): 505-537. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008>
- Carolina Spinelli Alvarenga, Rebecca Ortiz La Banca, Rhyquella Rhilna Neris, Valéria de Cássia Sparapani, Miguel Fuentealba Torres, Denisse Cartagena Ramo, Camila Lima Leal, Marcos Venicio Esper, Lucila Castanheira Nascimento. Use of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic mapping review. BMC Endocrine Disorders [Internet]. 2022 [consultat 10 de març 2024] 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00950-7>
- Sandra Amuedo, Virginia Bellido. Sistemas de páncreas artificial "Do-It-Yourself". Revista Diabetes [Internet]. Feb, 2023 [consultat 12 de maig 2024]; 1-13. <https://www.revistadiabetes.org/tecnologia/sistemas-de-pancreas-artificial-do-it-yourself/>
- Revital Nimri, Judith Nir, Moshe Phillip. American Journal of Therapeutics [Internet]. 2020 [consultat 2 de març 2024]; 27(1): 1-12. <http://www.americantherapeutics.com>
- Ana María Gómez, Ana María Grizales, Angélica Vellozo, Alejandro Marín, Oscar Mauricio Muñoz, Martín Alonso Rondón. Factores asociados con el control glucémico óptimo en pacientes tratados con bomba de insulina y monitorización continua de glucosa en tiempo real. Avances en Diabetología [Internet]. Juny 2013 [consultat 19 de maig 2024] 29(3): 74-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.04.001>
- Maite Solans, Anna Kotzeva y Cari Almazán. Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya. 2011.- 96 pp.; 24 cm.- [Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Ciencia e Innovación / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AIA-QS 2010/06] 1. Glucemia-Monitorización 2. Diabetes mellitus 3. Glucosa I. España. Ministerio de Ciencia e Innovación II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Cataluña. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2011/pdf/monitorizacio_glucosa_pcsns_aiaqs2011es.pdf
- Nicholas B. Argento, Jingwen Liu, Allyson S. Hughes, Alicia H. McAuliffe-Fogerty. Impact of Medicare Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Poles in Patients With Type 1 Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology [Internet]. 2020 [Consultat 29 de març 2024] 14(2): 257-261. DOI: 10.1177/1932296819838292
- Alwin C. Powers. Type 1 Diabetes Mellitus: much progress, many opportunities. The Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2020 [Consultat 27 de febrer 2024]; 131(8): e142242. <https://doi.org/10.1172/JCI142242>
- Meghan E. Pauley, Kalie L. Tommerdahl, Janet K. Snell-Bergeon, Gregory P. Forlenza. Continuous Glucose Monitor, Insulin Pump, and Automated Insulin Delivery Therapies for Type 1 Diabetes: An Update on Potential for Cardiovascular Benefits. Current Cardiology Reports [Internet]. October, 2022 [Consultat 5 de març de 2024]; 24: 2043-2056. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01799-x>
- Kelsey Simmons, Sterling Riddley. Diabetes and Technology. Elsevier [Internet]. 2021 [Consultat 29 de febrer de 2024]. Prim Care Clin Office Pract 49 [2022] 327-337. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.11.005>
- Munachiso Nwokolo, Roman Hovorka. The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes. The Journal of Clinical & Endocrinology Metabolism [Internet]. February 2023 [Consultat 9 abril 2024] 108, 1614-1623. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgag068>

Artritis reumatoide: de la mà del pacient

Arturo Morales Portillo

Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

Marta Mir Cros

Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

Francisco Torres Bondia

Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

INTRODUCCIÓ

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia inflamatòria crònica, autoimmunitària i multisistèmica en la qual predomina l'afectació articular.

La incidència de l'AR es situa entre el 0,5-1% a escala mundial, sent a Espanya d'aproximadament un 0.8%, superior a països propers com França i Itàlia (incidència <0,5%) o altres països europeus com Alemanya i Suècia (incidència <0,7%).

La presentació clínica de l'AR és sistèmica i bilateral, amb inflamació, dolor, aparició de nòduls i rigidesa matinal. Les zones amb major afectació articular són espatlles, canells, genolls, turmells, peus i mans. Així mateix, l'afectació de les mans és d'aparició primerenca, amb predominança en articulacions metacarpofalàngiques i interfalàngiques proximals. Pot aparèixer també deformitat en bec (boutonnière), coll de cigne, polze en Z o deformitat de l'Olna.

A escala macroscòpica, l'afectació es caracteritza per una inflamació de la membrana sinovial, amb destrucció del cartílag, erosió dels ossos implicats en l'articulació i distensió dels lligaments.

Encara que l'etiologia concreta és desconeguda, el consens actual proposa una interacció entre variants genètiques i factors ambientals (tabac, obesitat, determinades infeccions, etc.) que porten a una pèrdua de l'autotolerància immunològica. Això desencadena una resposta inflamatòria amb producció d'autoanticossos, així com una modi-

La valoració de l'AR es basa en índexs que reflecteixen el grau d'activitat de la malaltia.

ficació de l'estroma capsular sinovial amb acumulació de citocines proinflamatòries. Aquesta reacció en cadena és la responsable de l'aparició de les manifestacions macroscòpiques.

La valoració de l'AR es basa en índexs que reflecteixen el grau d'activitat de la malaltia. Els més utilitzats són el Disease Activity Score (DAS), el Simplified Disease Activity Index (SDAI) i el Clinical Disease Activity Index (CDAI). Així mateix, per a l'avaluació de l'estat actual de la malaltia s'utilitzen paràmetres analítics com el factor reumatoide, l'anticòs anticíclic citrul·linat o la proteïna C reactiva.

Atès que no existeix tractament curatiu i l'AR és una malaltia crònica, el maneig ha de ser individualitzat. Consta de tractament farmacològic (amb l'objectiu de frenar o disminuir la cascada proinflamatòria o disminuir-la en cas d'estar instaurada, així com pal·liar els símptomes), fisioteràpia (amb l'objectiu de mantenir i flexibilitzar articulacions afectades) i tractament quirúrgic (amb l'objectiu de recuperar funcionalitat d'articulacions molt afectades i/o pal·liar dolor). A tot això hem d'afegir altres mesures no farmacològiques

Paraules clau:

Artritis reumatoide

Atenció farmacèutica

Malaltia autoimmune

com mantenir una correcta higiene del son i una dieta equilibrada. D'altra banda, s'ha d'evitar l'exercici físic intens i el tabac.

El tractament farmacològic consta de:

- Antiinflamatoris i fàrmacs modificadors de la malaltia (FAME) clàssics.
- Anti-TNF α (factor de necrosi tumoral α).
- Antiinterleucina.
- Antilimfòcit.
- Anti-JAK (quinases de Janus).

Tant el perfil de seguretat d'aquests fàrmacs (taula 1), com el seu perfil d'interaccions medicamentoses (taula 2) són heterogenis i condicionen l'elecció de tractament dins de cada grup.

DESCRIPCIÓ DEL CAS

Pacient de 31 anys, sense antecedents patològics d'interès, sense al·lèrgies medicamentoses conegudes i sense medicació habitual.

L'any 2009, acudeix a la consulta externa de reumatologia per dolor a les articulacions, principalment d'extremitats superiors. És diagnosticat d'artritis reumatoide (AR) seronegativa, CCP- i HLA-B27+. Inicia tractament amb metotrexat 7,5 mg/setmana com a fàrmac modificador de la malaltia (FAME), acompanyat de prednisona 5 mg/dia i indometacina 75 mg/dia, per via oral. En rebre tractament amb metotrexat, se li prescriu àcid fòlic via oral de rescat.

El 2012, després de l'exploració física del pacient s'observa l'aparició de nous símptomes, com la desviació cubital i hiperextensió, amb el consegüent canvi de tractament a leflunomida, un altre FAME.

PROBLEMES FARMACOTERAPÈUTICS DEL PACIENT

INICI D'ADALIMUMABEN COMBINACIÓ MB LEFLUNOMIDA

Subjectiu

Pacient que acudeix a la Consulta Externa de Reumatologia referint aug-

Taula 1. Efectes adversos més rellevants dels medicaments d'ús habitual en Artritis Reumatoide

	Cefalea	INF	MET	GI	RE	CV	HEM	HEP	OF	SR	AB	DE
Abatacept	X	X		X							X	
Adalimumab	X	X									X	X
Analgèsics/AINE				X	X	X						
Anakinra	X	X		X		X						
Azatioprina			X	X			X					
Baricitinib		X		X			X	X				
Certolizumab pegol		X		X								
Ciclofosfamida ¹		X		X			X			X		X
Cloroquina				X					X			
Ciclosporina					X	X						
Etanercept		X										X
Filgotinib		X		X			X					
Glucocorticoides		X	X			X			X			X
Golimumab	X	X		X		X						
Hidroxicloroquina	X			X					X			
Infliximab	X	X										X
Ixekizumab	X	X		X								
Leflunomida	X			X								X
Metotrexato	X			X			X	X		X		
Rituximab	X	X		X			X					
Sarilumab		X					X	X				X
Sulfasalazina	X			X						X		X
Tocilizumab	X	X	X	X			X	X			X	X
Tofacitinib	X	X	X				X					
Upadacitinib	X	X	X	X				X				

MET: alteracions metabòliques; GI: alteracions gastrointestinals; RE: alteracions renals; CV: alteracions cardiovasculars; INF: infecció; HEM: alteracions hematològiques; HEP: alteracions hepàtiques; OF: alteracions oftalmològiques; SR: alteracions sistema reproductiu; AB: generació d'anticossos; DE: alteracions dermatològiques.

¹ Cistitis hemorràgica.

ment del dolor a les extremitats superiors.

Objectiu

Exploració física: signes de desviació cubital i hiperextensió. DAS28: 3.68

Anàlisi

El pacient no va presentar millora malgrat estar en tractament amb leflunomida. Una segona línia davant de la manca de resposta a un FAME és un anti-TNFα. En aquest cas es va optar per adalimumab, fàrmac que en aquell moment (any 2012) no tenia indicació autoritzada en combinació amb leflunomida en Artritis reumatoide.

Pla

Es va procedir a presentar el cas a la Comissió de Tractaments Farmacoterapèutics Especials per a la seva autorització. Després de la seva aprovació, es va iniciar el tractament amb adalimumab 40 mg/14 dies per via subcutània a la Consulta Externa de Farmàcia.

CANVI DE TRACTAMENT A CERTOLIZUMAB

Subjectiu

L'any 2015, tres anys després, el pacient va acudir a la Consulta Externa de Reumatologia amb un clar empitjorament de l'artritis i el dolor.

Objectiu

Exploració física: empitjorament de la mà Esquerra amb tumefacció i cervicàlgia mecànica.
DAS28: 3.77

Anàlisi

Un valor de DAS28 > 3,2 indica falta de resposta al tractament. Davant aquesta situació, es va decidir canviar d'immunosupressor biològic, però sense canviar la diana terapèutica.

Pla

Es va procedir al canvi de tractament a certolizumab 200 mg/14 dies per via subcutània a la Consulta Externa de Farmàcia.

CANVI DE TRACTAMENT A TOCILIZUMAB

Subjectiu

El 2017, 2 anys després, el pacient va acudir a la Consulta Externa de Reumatologia per avaluar l'eficàcia del tractament, evidenciant manca de resposta a certolizumab.

Objectiu

Exploració física: signes de desviació cubital i dit en coll de cigne.
DAS28: 4.87

Anàlisi

El pacient no va presentar resposta a dos fàrmacs anti-TNF-α simultàniament amb un FAME (leflunomida).

El paper del farmacèutic hospitalari en aquests pacients és triple

Pla

Es va procedir al canvi de tractament a la Consulta Externa de Farmàcia a tocilizumab 182 mg/setmana per via subcutània, un fàrmac anti IL-6.

CANVI DE TRACTAMENT A ABATACEPT

Subjectiu

El 2018, 1 any després de l'inici de tocilizumab, el pacient va tornar a la Consulta Externa de Reumatologia referint empitjorament del dolor.

Objectiu

Exploració física: dolor i deformitat de la mà esquerra.
DAS28: 4.20

Anàlisi

Davant la no millora, es va decidir tractar al pacient amb un fàrmac antilinfòcit, abatacept, una nova diana terapèutica fins ara no estudiada en el pacient.

Pla

Es va procedir al canvi de tractament a abatacept 125 mg/setmana per via subcutània a la Consulta Externa de Farmàcia.

CANVI DE TRACTAMENT A UN INHIBIDOR DE JAK-QUINASA

Subjectiu

El 2021, 3 anys després d'iniciar el tractament amb abatacept, el pacient va referir empitjorament franc de la malaltia.

Tabla 2. Interaccions medicamentoses clínicament més rellevants dels medicaments d'ús habitual en Artritis Reumatoide.				
	Substrats CYP450	OAT3/Pgp, BCRP	Inhibidors moderats/potents CYP3A4	Inductors CYP450
Anakinra	Només fàrmacs d'estret marge terapèutic (warfarina, fenitoïna)			
Tocilizumab	Substrats del CYP3A4, 1A2 y 2C9			
Sarilumab	Substrats del CYP3A4			
Baricitinib		Probenecid Leflunomida Teriflunomida		
Tofacitinib Upadacitinib			Antifúngics azòlics Claritromicina	Rifampicina Fenitoïna Ciclosporina Tacrolimus



L'adequada elecció de tractament en l'AR des del principi és fonamental per optimitzar la resposta al mateix.

Objectiu

Exploració física: s'observen bombaments en els discs lumbar i augment del dolor articular.

DAS28: 5.05

Anàlisi

Es va poder veure un clar empitjorament de l'AR. Es va plantejar l'opció de canviar a una nova diana terapèutica dirigida contra JAK-quinases.

Pla

El pacient va iniciar tractament amb tofacitinib 5 mg/12 hores per via oral, el qual es va canviar a upadacitinib 15

mg/24 hores per via oral per falta de resposta. En l'actualitat, continua amb upadacitinib 15mg/24h.

DISCUSSIÓ

En l'actualitat, l'estratègia de tractament farmacològic consisteix (després d'un control agut amb glucocorticoides) en un tractament inicial amb metotrexat (o un altre FAME en cas de contraindicació). En cas d'ineficàcia o toxicitat, s'afegiria un agent anti-TNF- α . Davant la manca de resposta, es canviaria l'anti-TNF α per un antilinfòcit, antiinterleucina o anti-JAK. L'eficàcia del tractament s'avaluarà amb els índexs d'activitat de la malaltia anteriorment esmentats, en períodes de 3 mesos des de la instauració del nou tractament.

En el cas del nostre pacient, des d'un inici va seguir les línies de tractament que s'estableixen en les guies d'AR. S'ha evidenciat una manca de resposta a múltiples tractaments, amb estabilitat de la malaltia en el moment actual amb un fàrmac anti-JAK.

El paper del farmacèutic hospitalari en aquests pacients és triple. D'una banda, intervé en la correcta elecció de tractament per afavorir l'optimit-

zació de cadascuna de les línies de tractament i facilitant la gestió de medicaments en situacions especials. D'altra banda, avalua l'adherència, seguretat i eficàcia d'aquest tractament. Finalment, educa al pacient en cada canvi de tractament i evita que es produeixin interaccions medicamentoses.

CONCLUSIONS

L'adequada elecció de tractament en l'AR des del principi és fonamental per optimitzar la resposta al mateix. Alguns pacients no responen de forma adequada als tractaments inicials, la qual cosa fa fonamental un anàlisi de l'adherència al tractament. És fonamental tenir en compte l'aparició de possibles efectes adversos i, en el tractament amb metotrexat, fer un correcte rescat amb àcid fòlic.

L'atenció farmacèutica en pacients amb malalties inflamatòries immunomediades es basa a fer un seguiment farmacoterapèutic del tractament (adequació, seguretat i adherència), una formació i educació sanitària al pacient i una coordinació i col·laboració amb l'equip assistencial multidisciplinari. ■

Bibliografia

1. Guía de Práctica Farmacéutica en Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020. [Consultat al febrer de 2023].
2. Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. Boletín terapéutico andaluz. Centro andaluz de información de medicamentos. Año 2019;34 (3). [Consultat al febrer de 2023].
3. Ficha técnica de Rinvoq® 15 mg comprimidos de liberación prolongada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Consultat al febrer de 2023]. Disponible a https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html
4. Ficha técnica de Xeljanz® 5 mg comprimidos recubiertos con película. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Consultat al febrer de 2023]. Disponible a https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html
5. Ficha técnica de Orencia® 125 mg solución inyectable en pluma precargada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Consultat al febrer de 2023]. Disponible a https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/107389011/FT_107389011.html
6. Ficha técnica de Roactemra® 182 mg solución inyectable en pluma precargada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Consultat al febrer de 2023]. Disponible a https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492009/FT_108492009.html
7. Ficha técnica de Cimzia® 200 mg solución inyectable en pluma precargada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Consultat al febrer de 2023]. Disponible a https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544005/FT_109544005.html
8. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació

Ambulatoria sobre l'ús d'adalimumab, abatacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab i tocilizumab per al tractament de l'artritis reumatoide activa, de moderada a greu, en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM) inclòs el metotrexat (MTX), ha estat inadequada. CatSalut, 2013. [Consultat al febrer de 2023]

Asma greu no controlada

Aina Font i Barceló

Servei de Farmàcia, Consorci Hospitalari de Vic.

Berta Torres Novellas

Servei de Farmàcia, Consorci Hospitalari de Vic.

Joan Serra Batlle

Servei de Pneumologia, Consorci Hospitalari de Vic.

Santi Balmes Estrada

Servei de Pneumologia, Consorci Hospitalari de Vic.

Marta Miarons Font

Servei de Farmàcia, Consorci Hospitalari de Vic.

RESUM

L'asma és una malaltia pulmonar crònica caracteritzada per inflamació i obstrucció variable del flux aeri, que pot ser total o parcialment reversible. L'any 2019 va afectar, a 262 milions de persones a tot el món i va causar 461.000 morts. A continuació, s'exposen dos casos de pacients diagnosticats per asma greu no controlada (AGNC). Al llarg de la descripció d'aquests casos s'aborden aspectes referents a l'evolució de la malaltia en relació amb els tractaments prescrits. En ambdós, tot i ser pacients amb perfils diferents d'AGNC, presenten efectes adversos similars en ser tractats amb dupilumab (anti IL-4), així com un empitjorament dels símptomes de l'asma pel que es decideix suspendre el tractament i iniciar, en cada cas, l'alternativa terapèutica més convenient. És important destacar que, en els dos casos, els pacients s'han beneficiat d'un abordatge multidisciplinari de la malaltia per individualitzar el tractament i assegurar-ne l'optimització.

INTRODUCCIÓ

L'asma es defineix com una malaltia pulmonar crònica relativament freqüent en la que hi participen diferents cèl·lules i mediadors de la inflamació i que cursa amb una hiperresposta bronquial i una obstrucció variable del flux aeri, total o parcialment reversible¹. L'any 2019 va afectar 262 milions de persones a tot el món i va causar la mort de 461.000 persones². Actualment, els estudis de prevalença a Espanya reporten resultats molt dispars en funció de diferents variables, que

inclouen: l'edat (adolescents), entre el 10,6% i el 13,4%; el mètode emprat (autoreferit pel pacient), 13,5%; o l'àmbit de l'estudi (ambient laboral), 2,5%¹. Per aquest motiu, actualment hi ha en curs un estudi epidemiològic que té com a objectiu identificar la prevalença de l'asma a Espanya, per tal d'optimitzar la planificació sanitària, caracteritzar els fenotips més freqüents de la malaltia i avaluar els diagnòstics erronis³.

El curs clínic de les persones diagnosticades és molt variable. Existeixen, a més, diversos factors de risc que podrien estar associats, segons diversos estudis¹, a l'aparició de la malaltia. Per una banda, els factors de riscos propis de la persona, com són l'atòpia, la menarquia primerenca, l'obesitat i la rinitis. Per altra banda, els factors perinatals, com per exemple, l'edat de la mare, la prematuritat, no haver-se alletat amb lactància materna, el consum de tabac durant la gestació, entre d'altres.

En tractar-se d'una malaltia crònica, l'objectiu del seu abordatge és mantenir el control de la patologia, així com prevenir-ne els riscos futurs, especialment d'exacerbacions. Es consideren exacerbacions els episodis d'empitjorament progressiu dels símptomes associats a la malaltia comparant-los amb la situació basal. Aquestes poden venir desencadenades per diferents factors, com per exemple: factors ambientals (pol·lució, al·lèrgens...), factors sistèmics (fàrmacs, aliments...), factors laborals o infeccions. És important conèixer-los, ja que poden donar lloc a situacions greus i, per consegüent, s'han d'intentar controlar.

Paraules clau:

Asma greu

Asma no controlada

Dupilumab

Omalizumab

Tezepelumab

Pel que fa a les manifestacions clíniques, l'asma sol cursar amb dificultat respiratòria, tos, dispnea, opressió toràcica i sibilàncies, per això el seu control es basa en l'absència o davallada significativa de les manifestacions clíniques esmentades. La falta de control s'objectiva per^{1,4}:

- *Asthma Control Test* (ACT) < 20 o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) > 1,5.
- ≥ 2 exacerbacions greus o haver rebut ≥ 2 cicles de glucocorticoides orals (de ≥ 3 dies cadascun) durant l'any previ.
- ≥ 1 hospitalització per exacerbació greu l'any previ.
- Limitació crònica del flux aeri (relació Flux Espiratori Forçat al 1r segon (FEV1)/Capacitat Vital Forçada (FVC) < 0,7 o FEV1 < 80%) després de l'ús d'un tractament adequat sempre que el millor FEV1 sigui superior al 80%.

Es defineix com a asma greu no controlada (AGNC) la malaltia asmàtica que no està controlada malgrat el tractament amb glucocorticoides inhalats (GCI) més agonistes β2 adrenèrgics d'acció llarga (LABA) a dosis elevades en l'últim any o bé glucocorticoides orals durant almenys 6 mesos del mateix període. Aproximadament, entre el 3-4% de pacients amb asma presenten AGNC¹.

Segons la guia GEMA 5.3¹ es destaquen 3 fenotips d'asma greu no controlada amb implicacions a la decisió terapèutica: 1) fenotip al·lèrgic-T2; 2) fenotip eosinofílic-T2; i 3) fenotip no T2.

Pel que fa a l'**asma al·lèrgic-T2**, suposa gairebé la meitat de les asmes greus i té una base atòpica, desencadenada per l'activació de cèl·lules T col·laboradores tipus 2, la producció d'interleucina (IL) 4, IL-5 i IL-13 i el canvi d'isotip en els limfòcits B cap a la producció d'IgE.

L'**asma eosinofílica-T2** suposa aproximadament una de cada quatre

de les asmes greus i es caracteritza per la presència d'hipereosinofília en sang perifèrica i d'eosinòfils en les biòpsies bronquials i l'espüt. Poden cursar amb rinosinusitis crònica i pòlips nasals. I, tot i que la prevalença d'atòpia és menor, poden presentar una elevació de les immunoglobulines E (IgE) i de la mesura de l'òxid nítric exhalat (FeNO). Finalment, l'**asma no T2** cursa sense eosinofília, ni en sang perifèrica, ni en espüt. Amb freqüència, mostra perfil paucigranulocític, neutrofilia, escassa eosinofília local, nivells de FeNO baixos i una baixa resposta a glucocorticoides. Els tractaments disponibles actualment per a l'AGNC depenen del fenotip del pacient i inclouen diverses opcions que es mostren a la figura 1.

EXPOSICIÓ DELS CASOS CAS CLÍNIC 1

DESCRIPCIÓ

Pacient dona de 40 anys sense hàbits tòxics ni al·lèrgies medicamentoses amb antecedents d'hipotiroïdisme, síndrome de Raynaud i crisis migranyoses ocasionals diagnosticada d'asma al·lèrgica persistent greu des de fa 25 anys. La pacient va iniciar tractament amb omalizumab el 2006, que va suspendre l'any 2012 per embaràs. Durant el 2017, va acudir 5 vegades a urgències amb 3 ingressos a planta d'hospitalització, i a destacar un ingrés a la Unitat de Cures Intensives (UCI) per una preaturada respiratòria. Aquestes exacerbacions van ser tractades amb corticoides orals sense que es produís una bona resposta en el control de l'asma. La pacient rebia medicació de base LABA + GCI a dosis altes, montelukast i salbutamol si era necessari, aquest tractament la situava al graó 5 de la guia GEMA 5.3¹ Malgrat aquest tractament, la pacient no presentava un bon control de l'asma, per tant, es va valorar reiniciar el tractament amb omalizumab,

augmentant un graó a l'escala de la guia GEMA 5.3¹. La pacient presentava uns valors d'IgE de 270 UI/ml i una prova de Radioalergoabsorbència (RAST) positiva a àcars i dermatophagoides, en conseqüència, complia els criteris de CatSalut per iniciar el fàrmac⁴. Omalizumab, un anticòs monoclonal, la diana del qual és IgE, es dosifica segons el valor de les IgE i el pes del pacient. En aquest sentit, des de farmàcia es va indicar començar omalizumab 300mg cada 4 setmanes. Previ a l'inici de l'omalizumab, es va confirmar que la pacient presentés una bona adherència i s'administrés correctament els inhaladors.

Fins a l'actualitat, la pacient ha estat ben controlada amb omalizumab, juntament amb la medicació de base (LABA+GCI inhalat i montelukast), ha presentat només una crisi asmàtica moderada el 2019 que va requerir tractament finit amb corticoides via oral. Des d'aleshores, utilitzava de manera esporàdica el salbutamol de rescat, i es confirma que hi ha hagut una disminució del seu ús des de l'inici del tractament biològic.

En una visita de control, el mes de novembre 2023, manifesta dolor i sensació de cremor a la zona d'injecció, a part d'artràlgia. Aquests efectes adversos s'han descrit com a freqüents a la fitxa tècnica del fàrmac. A més, es detecta una falta d'adherència al tractament de base, situació molt descrita en la bibliografia actual⁵.

Es comenta en reunió multidisciplinària (servei de pneumologia i servei de farmàcia) i, pels efectes adversos que presenta la pacient, es decideix suspendre el tractament i iniciar dupilumab. Aquest anticòs monoclonal produeix un bloqueig, tant de la IL-4, com de la IL-13. La dosificació habitual en pacients que no prenen corticoides de base consisteix en una dosi inicial de 400 mg i, posteriorment, 200 mg cada 15 dies.

L'endemà, a la segona injecció de dupilumab, la pacient refereix dolor abdominal, ulls cansats amb sensació sorrenca (diagnòstic de conjuntivitis) i presència d'herpes labial, els quals són efectes adversos descrits com a freqüents a la fitxa tècnica del fàrmac⁶, pel que es decideix, conjuntament, que la pacient s'administrarà la tercera dosi i, en cas de continuar presentant efectes adversos, es modificarà l'anticòs monoclonal.

La pacient, post tercera injecció, continua presentant els efectes adversos descrits i, a més, comenta un empitjorament a escala respiratòria amb sensació d'ofec. Finalment, es decideix retirar el tracta-

ment amb dupilumab i reiniciar omalizumab a una dosi de 300 mg al mes.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 1: REACCIONS ADVERSES A OMALIZUMAB SUBJECTIU

- Dolor a la zona d'injecció
- Termàlgia a la zona d'injecció
- Artràlgia

OBJECTIU

No és aplicable

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 2: REACCIONS ADVERSES A DUPILUMAB SUBJECTIU

Dolor abdominal

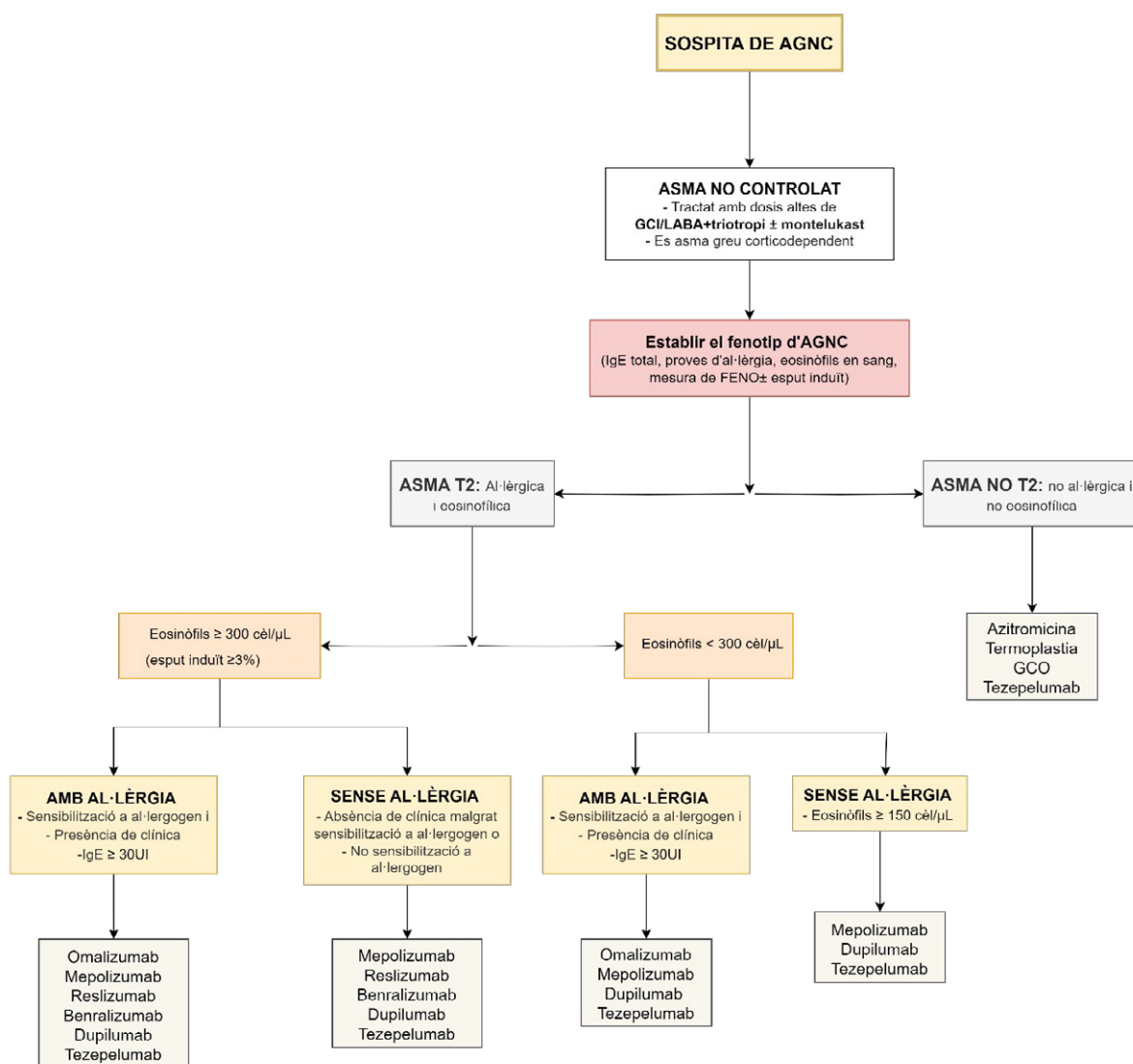
OBJECTIU

Herpes oral/labial
Conjuntivitis

CAS CLÍNIC 2

Pacient home de 69 anys, exfumador, diagnosticat d'asma al·lèrgica no controlada i Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) emfematosos des de fa 17 anys d'etiologia tabàquica. A més, presenta com a antecedent mèdic dermatitis al·lèrgica i dues intervencions a l'envà nasal. L'abril del 2023, el pacient es troba en tractament amb triple teràpia inhalada (GCI+LABA+Anticolinèrgics d'acció

Figura 1: Tractaments disponibles per l'Asma Greu No Controlada (AGNC). Adaptat de les guies GEMA 5.3¹.



llarga (LAMA)) amb bona adherència però amb mal control de l'asma (ACT=16), presentant tres exacerbacions asmàtiques amb necessitat de corticoides a dosis altes l'últim any. Des del servei de pneumologia sol·liciten inici d'anticòs monoclonal, augmentant un graó a l'escala de la guia GEMA 5.3¹. El pacient compleix els criteris de CatSalut per poder iniciar tractament biològic, ja que presenta IgE=900 UI/ml, eosinòfils de 600 Eo/µl i RAST positiu a epiteli de gos⁴. Es considera un pacient amb AGNC amb fenotip mixt per la presència, tant d'eosinòfils com d'IgE, per tant, es decideix començar tractament amb dupilumab. L'anticòs monoclonal s'inicia a finals d'abril a 400mg com a dosi de càrrega i, posteriorment, 200 mg cada 15 dies. El mes d'octubre, en una consulta d'atenció farmacèutica, el pacient comenta que ha millorat els símptomes respiratoris i ja no necessita inhaladors de rescat, ni ha precisat ús de corticoides. A més, presenta millora, sobretot la primera setmana de l'administració de la dosi, però a partir de la segona, presenta astènia i dolor articular. El mes de gener, el pacient consulta al seu Centre d'Atenció Primària (CAP) perquè presenta molt prurit amb sensació sorrenca als ulls, conjuntament amb herpes labial i se li prescriu antihistamínic oral i col·liri.

No obstant això, el pacient no millora amb el tractament prescrit, i, conjuntament amb el servei de pneumologia, es decideix retirar el dupilumab per possible conjuntivitis (efecte secundari) sense millora i iniciar tractament amb tezepelumab 210mg mensual. Tezepelumab, és un anticòs monoclonal humà (IgG2λ) dirigit contra la TSLP, citocina del grup de les alarmines, derivada de l'epiteli cel·lular. Aquest nou fàrmac, comercialitzat a Espanya l'octubre del 2023, a diferència dels altres anticossos mono-

clonals comercialitzats, ha demostrat, amb assaigs clínics aleatoritzats, ser eficaç per l'AGNC no T2, a part de ser una teràpia alternativa per aquells pacients amb AGNC independentment del fenotip T2 (eosinofílic i no eosinofílic). En els estudis es va observar una reducció significativa de les exacerbacions (66-71%) i de la hiperresposta bronquial, una millora en funció pulmonar, bon control de la malaltia i millora en la qualitat de vida. També es va concloure que era eficaç quan el recompte d'eosinòfils en sang < 150 cèl·lules/µl i FENO < 25 ppb⁷.

Actualment, el pacient ha rebut 3 mesos de tractament amb tezepelumab i ha presentat una millora de la clínica ocular i no ha tornat a presentar herpes labial. A escala pulmonar,

el pacient es manté estable malgrat que ha necessitat tractament puntual amb corticoides per una exacerbació.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC 1:
REACCIONS ADVERSES A DUPILUMAB
SUBJECTIU

Dolor abdominal

OBJECTIU

Herpes oral/labial
Conjuntivitis

ANÀLISI DELS PROBLEMES FARMACOTERAPÈUTICS D'AMB DÓS CASOS

REACCIONS ADVERSES A OMALIZUMAB

L'omalizumab és un anticòs monoclonal dirigit contra les IgE amb més de 15 anys d'experiència en la pràcti-

Taula 1. Llista de reaccions adverses. Font: Adaptada de la fitxa tècnica Dupixent®⁶.

Classificació per òrgans o Sistemes MedDRA	Freqüència	Reacció Adversa
Infeccions	Freqüents	Conjuntivitis Herpes Oral
Trastorns de la sang i del sistema limfàtic	Freqüents	Eosinofília
Trastorns del sistema immunitari	Poc freqüents Rares	Angioedema Reaccions anafilàctica Malaltia del sèrum Reacció tipus malaltia del sèrum
Trastorns oculars	Freqüents Poc freqüents Rares	Conjuntivitis al·lèrgica Queratitis Blefaritis Prurit ocular Ull sec Queratitis ulcerosa
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	Poc freqüents	Erupció facial
Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu	Freqüents	Artràlgia
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Freqüents	Reaccions en el lloc d'injecció (eritema, edema, prurit, dolo, inflo i hematomes)

ca clínica. S'uneix a l'IgE circulant impedit la unió al receptor d'alta i baixa afinitat, i redueix la quantitat lliure disponible d'aquesta proteïna per generar la cascada al·lèrgica. Està indicat en pacients amb asma greu no controlat (AGNC) de >6 anys que presentin un test cutani positiu o reactivitat in vitro a aeroal·lerògens perenns i una funció pulmonar reduïda (FEV₁<80%). A part, els pacients han de presentar un mal control de l'asma, malgrat l'ús de LABA/GCI inhalats a dosis altes⁸.

La retirada d'omalizumab després d'un llarg període (5 anys) és possible en alguns casos, però cal que sigui de manera gradual, individualitzada i monitorant estretament els símptomes asmàtics.

Entre els efectes adversos freqüents (>10%) hi destaquen les alteracions en el lloc d'administració, tals com la tumefacció, eritema, termàlgia, dolor i/o prurit⁸. També es descriuen artràlgies en un 3-8% dels pacients, i un conjunt de símptomes (febre, artritis o artràlgia, erupció i limfadenopatia) com a efectes adversos post-comercialització. L'aparició d'aquests símptomes, generalment, es produeix entre 1 i 5 dies després de la primera o les dosis posteriors i desapareixen un cop es discontinua el fàrmac.

La pacient, després de 4 anys administrant-se la medicació, va patir efectes adversos que comprometien l'adherència i el control de la malaltia, motiu pel qual es va decidir, conjuntament, fer una rotació d'anticòs monoclonal a dupilumab.

Reaccions adverses a dupilumab

El dupilumab⁶ és un anticòs monoclonal humà que s'uneix al receptor de la interleucina 4 (IL4Rα), produint la inhibició de la senyalització de l'IL-4 i de l'IL-13. Està indicat en el tractament de l'asma greu no controlada (AGNC) amb inflamació de tipus 2, caracteritzada per eosinofília (Eos ≥

300) i/o FeNO elevada, en pacients adults i adolescents (≥ 12 anys). Entre els efectes adversos freqüents descrits a fitxa tècnica⁶ hi destaquen trastorns de la superfície ocular, l'herpes oral i el dolor en el lloc d'injecció (taula 1).

Els trastorns de la superfície ocular, incloent-hi conjuntivitis, blefaritis, queratitis, prurit ocular i síndrome de l'ull sec solen ser de lleus a moderats i la resolució es produeix en el 80% dels casos malgrat el tractament continuat amb dupilumab, encara que també s'han observat casos de blefaroconjuntivitis cicatritzants greus.

S'han descrit 2 patrons clínics fonamentals d'afectació ocular associada a l'ús de dupilumab⁹:

- Conjuntivitis no específica, associada a lesions corneals puntejades en el terç inferior i a ull sec evaporatiu (amb una secreció lacrimal quantitativament normal, però d'una qualitat inferior). Aquesta forma podria respondre a mesures d'hidratació de la superfície ocular.
- Conjuntivitis fol·licular, més específica, generalment bilateral i d'una intensitat de lleu a moderada, que s'associa a pruïja, sensació de coïssor i increment en el llagrimig. És característica la hiperèmia límbica i pot acompanyar-se d'una blefaritis. Aquesta forma és refractària a les mesures humectants i requereix un tractament antiinflamatori tòpic.

La causa de les manifestacions oculars associades a dupilumab és desconeguda. Un possible mecanisme, descrit a la bibliografia⁹, es la reducció de les citocines oculars que crea l'ambient perquè els àcars (*Demodex spp.*) creixin, resultant una inflamació mitjançada per IL-17, eosinofília, i inhibició sistèmica de IL-13 indirectament conduint a la reducció de les cèl·lules caliciformes conjuntivals i de la producció de mucina, contribuint a

les insuficiències de la pel·lícula lacrimal i a les posteriors erosions corneals. El temps d'aparició d'aquest efecte advers sol ser variat, entre 2 setmanes i 44 mesos després de la iniciació. En el primer cas la conjuntivitis va aparèixer al mes d'iniciar la medicació i en el segon cas al cap de 10 mesos.

L'herpes símplex labial també està descrit com un efecte advers freqüent (4%) del dupilumab, tot i que aquesta causa no sol provocar una discontinuació del tractament.

Els efectes adversos descrits a fitxa tècnica⁶ estan descrits a la taula 1 i les categories de freqüència de presentació de les reaccions adverses són les següents: molt freqüents (≥ 1/10), freqüents (≥ 1/100 a < 1/10), poc freqüents (≥ 1/1.000 a < 1/100), rares (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molt rares (< 1/10.000).

PLA CAS CLÍNIC 1

- Informar el pacient dels tractaments prescrits i dels efectes adversos que presenten i assegurar la correcta comprensió de les pautes per a cada fàrmac.
- Informar de la importància de l'adherència terapèutica de la medicació de base i revisar la tècnica inhalatòria.
- Suspendre el tractament amb omalizumab per efectes adversos i confirmar que la pacient presenta millora de l'artràlgia.
- Informar el pacient de l'inici de dupilumab, la pauta de tractament (dosi de càrrega: 400mg i posteriorment 200mg c/14 dies) i possibles efectes adversos.
- Formar al pacient per a l'administració subcutània del fàrmac.
- Notificar els efectes adversos.

PLA CAS CLÍNIC 2

- Informar el pacient dels tractaments prescrits i dels efectes adversos

que presenten i assegurar la correcta comprensió de les pautes per a cada fàrmac.

- Informar de la importància de l'adherència terapèutica de la medicació de base i revisar la tècnica inhalatòria.
- Suspendre el tractament amb dupilumab i confirmar la millora dels efectes adversos descrits
- Formar el pacient per l'administració subcutània del fàrmac.
- Valorar inici amb tezepelumab com a opció terapèutica.
- Notificar els efectes adversos.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

El tractament de l'asma en adults ha avançat significativament en els darrers 10 anys, i cada vegada apareixen més fàrmacs com a alternativa terapèutica a l'AGNC amb tractaments de base (corticoesteroides inhalats + LABA). Per tal que aquests avenços hagin estat possibles, ha estat clau la identificació dels mecanismes d'inflamació de les vies res-

piratòries T2 i la utilització dels biomarcadors T2, és a dir eosinòfils i òxid nítric exhalat fraccional. A més, les cèl·lules epitelials s'han identificat com a grans contribuents a la inflamació mitjançant la generació d'alarmines. De fet, el fàrmac biològic recentment comercialitzat a Espanya, el tezepelumab, va ser aprovat inicialment per la FDA l'any 2021 i per la EMA el 2022, i és el primer biològic dirigit contra la limfoproteïna tímica de l'estroma (TSLP)¹⁰.

En el cas 1 exposat, se suspèn el tractament amb omalizumab a conseqüència de l'aparició d'efectes adversos descrits per la pacient i es modifica a dupilumab com a alternativa terapèutica. En el cas 2 exposat, s'inicia tractament amb dupilumab per ser el tractament d'elecció. En ambdós casos, el dupilumab ha produït dos dels efectes adversos freqüents descrits a fitxa tècnica, com són la conjuntivitis i l'herpes oral, i ha produït un empitjorament dels símptomes de l'asma motiu pel qual es decideix suspendre el tractament.

En el cas 1, per empitjorament dels símptomes des de l'inici amb dupilumab es decideix reinici amb omalizumab, ja que, exceptuant els efectes adversos en el lloc d'injecció, la malaltia estava estabilitzada. En el cas 2, es valora modificar el tractament a tezepelumab, puix representa una de les dianes terapèutiques més innovadores per als tractaments biològics emergents de l'asma greu, i també permet la seva autoadministració mitjançant plomes recarregades, fet que podria millorar l'adherència, reduir costos i complicacions¹¹.

Com a conclusió general, és important destacar que, en els dos casos exposats, els pacients s'han beneficiat del control i abordatge multidisciplinari de la malaltia per individualitzar el tractament i assegurar la seva optimització. A més, el seguiment farmacoterapèutic i l'enfocament integral dels casos ha permès identificar de forma ràpida els efectes adversos dels fàrmacs i proposar-ne alternatives terapèutiques per optimitzar el control de la malaltia. ■

Bibliografia

1. Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, Gómez-Outes A, Garín Escrivá N, Gómez Ruiz F, Hidalgo Requena A, Korta Murua J, Molina París J, Pellegrini Belinchón FJ, Plaza Zamora J, Praena Crespo M, Quirce Gancedo S, Sanz Ortega J, Soto Campos JG. GEMA 5.3. Spanish Guideline on the Management of Asthma. *Open Respir Arch.* 2023 Sep 19;5(4):100277. doi: 10.1016/j.opresp.2023.100277. PMID: 37886027; PMCID: PMC10598226.
2. World Health Organization. Chronic respiratory diseases: asthma. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/chronic-respiratory-diseases-asthma#:~:text=Actualizado%20el%203%20de%20mayo%20de%202021.&text=El%20asma%20es%20una%20enfermedad,personas%20de%20todas%20las%20edades.> [consultat el 01/02/2024]
3. Blanco-Aparicio M, García-Río FJ, González-Barcala FJ, Jiménez-Ruiz CA, Muñoz X, Plaza V, et al. Estudio de prevalencia de asma en población general en España. *Open Respir Arch.* 2023 Apr 17;5(2):100245.
4. Servei Català de la Salut. CatSalut. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SIS-CAT) del CatSalut sobre l'ús d'omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab per el tractament de l'asma greu no controlada. Versió 2. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/Asma/acord_CFT_SISCAT_omalizumab_mepolizumab_reslizumab_AGNC.pdf [consultat el 12/07/2024]
5. Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, Quirce S, Álvarez-Sala R. Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. *Farm Hosp.* 2022 May 19;46(4):203-207. English. PMID: 36183217.
6. Ficha tècnica de Dupixent®. Centre d'Informació online de Medicaments de la AEMPS-CIMA Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html [consultat el 02/02/2024]
7. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, Ruberto G, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, García Gil E. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 13;21(1):266.
8. Ficha tècnica de Xolair®. Centre d'Informació online de Medicaments de la AEMPS-CIMA Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> [consultat el 02/02/2024]
9. Munera-Campos M, Carrascosa JM. RF-Conjuntivitis Associated With Dupilumab in Atopic Dermatitis. *Actas Dermosifiliogr [Engl Ed]*. 2020 Dec;111(10):872-873. English, Spanish.
10. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells.* 2022 Feb 26;11(5):819.
11. Fernandez-Sanchez Laura. Tezepelumab en jerin-ga precargada para la autoadministración para el tratamiento del asma. *ACTUALIDAD EN FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA.* 2023; 4(21).

Migranya: Novetats terapèutiques

Marta Albanell-Fernández

Resident de farmàcia hospitalària, Servei de Farmàcia, Àrea del Medicament. Hospital Clínic de Barcelona.

Marina Rovira Illamola

Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Servei de Farmàcia, Àrea del Medicament. Hospital Clínic de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra (CAPBSE).

Paraules clau:

Migranya

Lasmiditan

Tractament farmacològic

Eficàcia

Seguretat

INTRODUCCIÓ

La migranya és una malaltia neurològica greu, crònica i incapacitant que es caracteritza per atacs de mal de cap de grau moderat a sever, associats a altres símptomes com nàusees, vòmits, fotofòbia i fonofòbia. Els atacs de migranya solen durar entre 4 i 72 hores sense tractament o si aquest no és efectiu¹.

El diagnòstic de la migranya és clínic. Es manifesta en forma de crisis o atacs, i entre aquests, el pacient es troba asimptomàtic. Les crisis de migranya es componen habitualment de tres fases ben diferenciades: pròdroms, aura i cefalea i els seus símptomes associats².

La freqüència dels episodis és variable, poden oscil·lar entre un any i diversos episodis a la setmana. En funció de la freqüència de les crisis, la malaltia es classifica en migranya episòdica (ME), si el pacient presenta cefalea < 15 dies al mes, i migranya crònica (MC) si el pacient presenta cefalea ≥15 dies al mes durant més de tres mesos, dels quals almenys 8 dies siguin de tipus migranyós^{3,4}.

La migranya té una prevalença global del 14% i a Espanya es troba al voltant del 12,6%^{5,6}, sent característic l'inici de les crisis en les primeres dues dècades de la vida i disminuint a partir dels 50 anys. La seva prevalença és més gran en dones (entre dues i tres vegades més freqüent que en homes)^{5,7,8}.

La malaltia té un gran impacte tant en l'àmbit personal com en termes socioeconòmics. Segons l'Estudi de la

Càrrega Global de les Malalties 2019, la migranya és la setena malaltia més prevalent, i ocupa el segon lloc en termes d'anys de vida viscuts amb discapacitat. En dones entre 15 i 34 anys, és la primera malaltia en termes d'anys de vida viscuts amb discapacitat en aquest grup⁷⁻⁹.

La migranya afecta principalment pacients en edat laboral. Tot i manifestar-se amb símptomes transitoris, representa un important problema de salut per la seva alta prevalença i per la limitació que suposa per a la realització de les activitats diàries durant les crisis, tant en pèrdua de dies de treball i assistència escolar, com en la reducció de la productivitat en activitats laborals i no laborals^{8,10}.

ABORDATGE TERAPÈUTIC

L'abordatge terapèutic es fonamenta en el tractament simptomàtic de les crisis de migranya i en la prevenció d'aquestes. Els objectius principals del tractament simptomàtic són la recuperació ràpida i consistent de símptomes com el dolor, evitar que es produeixin recurrències, millorar l'estat funcional del pacient, disminuir la necessitat de dosis repetides o de medicació de rescat i aconseguir un tractament òptim amb els mínims efectes adversos².

El tractament preventiu pretén reduir la freqüència de les crisis, el nombre de dies amb cefalea i la gravetat, millorar la resposta al tractament agut i evitar l'augment en el seu ús, millorant així la qualitat de vida del pacient i reduint l'aparició de discapacitat associada¹¹.

El tractament simptomàtic es pot dividir en inespecífic (analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals AINE), específic (triptans, i ergòtics, aquests darrers actualment en desús i desaconsellats en les guies de pràctica clínica, a causa del seu desfavorable perfil de seguretat) i coadjuvant (antiemètics i procinètics). Els coadjuvants poden ser útils si hi ha un important component ansiós associat, o si el pacient es troba en un estat migranyós amb nàusees i vòmits. Els pacients amb crisis lleus-moderades, es poden tractar inicialment amb un AINE per via oral, preferiblement combinat amb antiemètics i/o procinètics. Els tractaments simptomàtics solen ser més efectius si s'administren de forma precoç amb la dosi adequada. Si les crisis són moderades greus, són d'elecció els triptans (agonistes dels receptors 5-HT_{1B/D}), cadascun dels quals té un perfil farmacocinètic diferent. Si el pacient no respon a la via oral es pot optar per un antiemètic juntament amb un triptà administrat per via nasal o subcutània, com és sumatriptà^{12,13}.

No tots els pacients amb migranya toleren els triptans. Alguns pacients han de suspendre la teràpia amb triptans pels efectes secundaris¹⁴. A més, els triptans estan contraindicats en pacients amb malaltia coronària, malaltia vascular perifèrica, malaltia cerebrovascular o hipertensió no controlada¹⁵. Una gran proporció de pacients amb migranya tenen factors de risc o antecedents d'esdeveniments cardiovasculars, o un alt risc de malaltia cardiovascular.

Un dels problemes dels pacients amb ME o MC és l'abús de medicació, principalment triptans per tractar els atacs, ja que poden acabar ocasionant una cefalea secundària. El bloqueig anestèsic dels nervis occipitals pot ser una mesura eficaç en cas de crisis persistent¹².

Els pacients amb ME d'alta freqüència i amb MC són candidats a rebre tractament preventiu. Amb els fàrmacs preventius es recomana l'augment progressiu de la dosi fins a arribar a la dosi objectiva i mantenir-los uns 6 mesos (mínim 3 mesos) i, posteriorment, als 9-12 mesos valorar-ne la retirada progressiva. Els fàrmacs preventius inclouen anticonvulsius, antidepressius, beta-blocants, bloquejadors de canals de calci, antihipertensius i onabotulinumtoxinA (Botox®). En els darrers anys s'han comercialitzat noves teràpies preventives que s'han centrat en el paper del gen de la calcitonina (CGRP) en la fisiopatologia de la migranya, com són els anticossos monoclonals dirigits al CGRP lliure (fremanezumab, galcanezumab i eptinezumab) o bloquejant el seu receptor (erenumab). Aquests fàrmacs han mostrat una eficàcia i un perfil de seguretat favorable en pacients amb migranya^{12,16,17}.

A més, recentment, s'han incorporat a l'arsenal terapèutic diversos fàrmacs amb indicació en el tractament de la migranya, com és rimegepant, antagonista de CGRP oral autoritzat a la Unió Europea (UE) per al tractament agut i el tractament preventiu de la ME, i lasmiditan, que és el primer agonista dels receptors de la 5-hidroxitriptamina-1F (5-HT_{1F}) autoritzat a la UE per al tractament agut de la migranya^{1,18} (Taula 1).

LASMIDITAN

Lasmiditan és un agonista dels receptors de la 5-HT_{1F} d'alta afinitat que actua centralment. Se'n desconeix el mecanisme d'acció exacte, però els efectes terapèutics del fàrmac causen una disminució de l'alliberament de neuropèptids i la inhibició de les vies del dolor, inclòs el nervi trigemin. El fàrmac té una alta afinitat pel receptor HT_{1F}, amb una unió 440 vegades més potent per al receptor 5-HT_{1F}

Lasmiditan és un nou fàrmac pel tractament de la migranya que provoca una disminució de l'alliberament de neuropèptids i la inhibició de les vies del dolor.

que per a altres receptors de la serotonina, com 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}^{1,18}.

Lasmiditan (Figura 1) ha sigut aprovat per la Food Drug Administration (FDA) l'any 2019 i per l'Agència Europea de Medicaments (EMA) el 2022^{1,2}. El fàrmac està indicat per al tractament agut de la migranya en pacients adults i finançat en el Sistema Nacional de Salut en pacients adults amb almenys 3 crisis moderades/greus de migranya al mes i que hagin utilitzat almenys dos triptans diferents, durant períodes de temps i a dosis suficients i s'hagi constatat la falta de resposta, i/o el tractament amb triptans estigui contraindicat per malaltia cardiovascular. El fàrmac es dispensa a farmàcia comunitària, però requereix validació sanitària. Hi ha dues presentacions disponibles de 50 i 100 mg. La dosi inicial recomanada és de 100 mg, si cal, la dosi pot incrementar-se a 200 mg per a una major eficàcia o es pot reduir a 50 mg per a una major tolerabilitat. Es pot prendre amb aliments o sense i no requereix ajustament de dosi en insuficiència renal o hepàtica^{19,20}.

La concentració sèrica màxima s'assoleix 1,8 hores després de l'administració i la seva semivida plasmàtica és d'aproximadament 5,7 hores. Lasmiditan té metabolisme hepàtic i extrahepàtic i els seus principals metabòlits, sense efecte sobre la migranya, són inductors *in vitro* dels enzims CYP¹⁸.

EFICÀCIA

Les dades d'eficàcia de les mesures en aquesta indicació provenen de tres assaigs de fase III aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo. En els assaigs clínics de fase III: SAMURAI²¹, SPARTAN²² i CENTURION²³ es va avaluar l'eficàcia i seguretat en pacients amb migranya amb aura i sense, en dosis de 50 (només a SPARTAN), 100 i 200 mg comparades amb placebo. SAMURAI²¹ i SPARTAN²² van avaluar el fàrmac en un únic atac de migranya, mentre que CENTURION²³ ho va fer en >2/3 atacs de migranya. També es disposa d'un assaig de suport, l'assaig: GLADIATOR²⁴,

que va avaluar la seguretat i l'eficàcia del fàrmac pel tractament intermitent i agut de les crisis de migranya durant un any.

Les tres poblacions dels assaigs pivotals tenien característiques similars: la majoria dels pacients eren dones, amb una mitjana d'edat al voltant de 40 anys (rang: 18 a 81 anys) i tenien una història de migranya de 18,3 anys abans d'entrar a l'estudi. A l'inici dels estudis, el 23,7% dels pacients utilitzaven medicaments preventius contra la migranya com topiramat o propranolol. Els pacients tenien una mitjana de 5,15 atacs de migranya al mes en els tres mesos previs al reclutament, i una puntuació mitjana de 31,7 punts

en l'escala d'avaluació de la discapacitat per migranya (MIDAS), indicativa de discapacitat severa².

Als estudis SAMURAI i SPARTAN es van obtenir resultats estadísticament significatius davant placebo per a la variable principal absència del dolor a les 2 hores de l'administració del fàrmac, per a totes les dosis assajades (50,100 i 200 mg), considerant aquests pacients com a responedors.

A l'estudi SPARTAN, el percentatge de responedors va ser 28,6% per la dosi de 50 mg (p < 0,006); 31,4% per a 100 mg (p < 0,001); i 38,8% per a 200 mg (p < 0,001); i 21,3% per al grup de placebo. A l'estudi SAMURAI, el percentatge de responedors va ser

Taula 1. Resum de les característiques dels nous fàrmacs per al tractament de la migranya.

	Ditan		Gepant		Anticòs monoclonal humanitzat.
	Lasmiditan (Rayvow®)	Ubrogepant (Ubrovelvy®)	Rimegepant (Vydura®)	Zavegepant (Zavzpret®)	Eptinezumab (IgG1) (Vyepti®)
Aprovat per la FDA	2019	2019	A: 2020; P: 2021	2022	2020
Aprovat per l'EMA	2022	-	2022	-	2022
Utilitat	Simptomàtic	Simptomàtic	Simptomàtic i preventiu	Simptomàtic	Preventiu
Mecanisme d'acció	Agonista del receptor 5-HT1F de la serotonina.	Antagonista del receptor del CGRP	Antagonista del receptor del CGRP.	Antagonista del receptor del CGRP.	S'uneix al lligand del CGRP i en bloqueja la unió al receptor.
Presentació	50 i 100 mg oral.	50 i 100 mg oral	75 mg oral	10 mg intranasal	100 mg/mL (i.v.)/12 setmanes (alguns, 300 mg/12 setmanes)
Semivida plasmàtica	5-7 hores	5-7 hores	11 hores	-	27 dies
Dispensació	Oficina de farmàcia.	-	Oficina de farmàcia.	-	Farmàcia hospitalària.
Efectes adversos	Mareig (9-17%), náusees, vòmits, fatiga, somnolència, parestèsies (>4%).	Nàusees, marejos, somnolència, sequedat de la boca, augment dels enzims hepàtics.	Mareig, nàusea, vòmit, infecció urinària. Rara hipersensibilitat (IV tardana → retirada.	Disgèusia i disconfort nasal per administració intranasal. Nàusees.	Nasofaringitis, sinusitis, infecció del tracte respiratori superior, fatiga, nàusees. Postmàrqueting. Respiratòries: tos, dispnea, congestió nasal, rinorrea, esternuts, irritació de coll.
Informació addicional	No > 1 dosi/24 h. Els efectes adversos podrien cedir amb dosis repetides. Pot disminuir la FC i/o augmentar la PA.	Alleugeriment de la cefalea després d'1h. Absència del SMM després d'1,5 hores. Absència de cefalea al cap de dues hores	Disminució als DDM sense un augment en la presa mensual de medicació i amb millora en qualitat de vida.	Alleugeriment del dolor molt precoç, fins i tot en els primers 15 minuts. Efecte sostingut durant 48 hores.	Efecte ràpid. Desaparició del dolor en 4 h (enfront de 9 h de placebo). Disminució de l'SMM. Disminució de presa d'altres tractaments a les 24 hores.

Abreviacions: A: agut; CGRP: peptid relacionat amb el gen de la calcitonina; EMA: Agència Europea de Medicaments; DDM: dies de migranya al mes; FC: freqüència cardíaca; FDA: Food and Drug Administration; ITU: infecció del tracte urinari; P: preventiu; PA: pressió arterial; SMM: símptomes més molestos.



de 28,2% per a 100 mg ($p < 0,001$), 32,2% per a 200 mg davant de 15,3% ($p < 0,001$) de pacients al grup de placebo.

La variable secundària principal va ser la manca del símptoma més molest (SMM) a les 2 hores de l'administració del fàrmac^{21,22}. Pel que fa a la resolució del SMM, entre els quals es van incloure nàusees, vòmits, fonofòbia o fotofòbia, a l'estudi SPARTAN i a l'estudi SAMURAI, el percentatge de millora va ser superior amb lasmiditan en totes les dosis estudiades davant al grup de placebo. Totes les diferències van ser estadísticament significatives^{21,22}.

A l'assaig CENTURION es va examinar la consistència de l'efecte en múltiples atacs. El percentatge de pacients amb absència de dolor al cap de dues hores en almenys dos de tres atacs va ser del 14,4% (100 mg) i del 24,4% (200 mg) davant del 4,3% al grup de placebo ($p < 0,001$). Els percentatges de pacients amb absència de dolor o de l'SMM dues hores després, van ser comparables als observats en estudis previs i els resultats confirmen l'efectivitat del lasmiditan en dosis de 100 i 200 mg i demostren la consistència de la resposta en múltiples atacs²³.

Es van realitzar dos subestudis dels assaigs SAMURAI i SPARTAN i de l'estudi CENTURION en pacients

amb fallada a triptans, i es va observar que lasmiditan també va ser eficaç en aquest grup de pacients^{18,25,26}.

L'assaig GLADIATOR va avaluar la seguretat (objectiu primari) i l'eficàcia (objectiu secundari) a llarg termini de lasmiditan pel tractament intermitent i agut de les crisis de migranya durant un màxim d'un any, i va confirmar la bona tolerància general al fàrmac. En global, es va observar absència de dolor a les 2 hores en el 26,9 – 32,4% de tots els atacs tractats amb lasmiditan^{2,24}.

SEGURETAT

Lasmiditan s'ha administrat a 5.916 pacients durant els assaigs clínics i en general ha estat ben tolerat. Els efectes adversos (EA) més freqüents ($\geq 2\%$) notificats en els pacients tractats amb lasmiditan van ser marejos (25,0%), somnolència (9,5%), parestèsia (9,3%), fatiga (7,6%), nàusees (6,8%), vertigen (3,9%), astènia (3,3%), hipoestèsia (2,9%) i debilitat muscular (2,5%). També es van descriure altres EA greus menys freqüents com l'aparició de la síndrome serotoninèrgica i ideació i comportament suïcida, encara que en aquest darrer el risc no està tan clar¹. En general, a mesura que la dosi de lasmiditan augmentava, s'incrementava la freqüència d'EA. Tot i que la freqüència dels EA va ser menor en les posteriors crisis de migranya tractades en comparació amb la primera. El percentatge de pacients que van interrompre el tractament a causa d'EA va ser baix (1%)².

A causa dels efectes potencials del lasmiditan sobre el sistema nerviós central, la FDA va sol·licitar avaluar els efectes d'aquest fàrmac en la capacitat de conducció. Es va observar que el fàrmac es va associar amb alteracions a la conducció 1,5 hores després de la seva administració i, per aquest motiu, els pacients no han de conduir un vehicle motoritzat o treballar amb

Lasmiditan ha demostrat superioritat davant de placebo per a totes les dosis estudiades als assaigs de dosi única i de consistència, suposant un benefici clínic modest en les variables estudiades.

maquinària pesant durant almenys 8 hores després de prendre el fàrmac¹⁸. També s'ha de tenir precaució amb l'administració concomitant amb fàrmacs que augmenten la serotonina (ISRS, ISRN, antidepressius tricíclics) que podrien incrementar el risc de síndrome serotoninèrgica i amb risc de bradicàrdia amb l'administració concomitant amb betabloquejants².

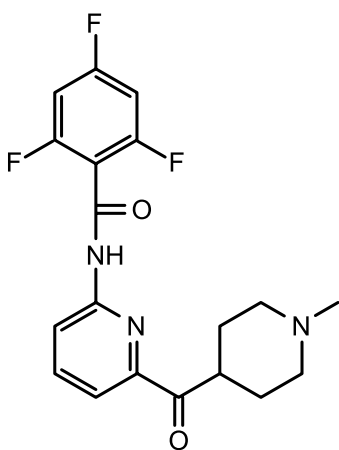
CONCLUSIÓ

L'arribada de ditans i gepants amplia l'oferta terapèutica de fàrmacs per al tractament de les crisis de migranya i demostra que l'efecte vasoconstrictor no és imprescindible per alleujar el dolor a pacients amb migranya¹⁸.

Els triptans són actualment l'estàndard de tractament en crisis de migranya moderades-greus. No obstant això, els triptans no són eficaços per a tots els pacients, l'eficàcia i la tolerabilitat varia entre triptans i d'un pacient a un altre. A més, no tots els pacients els toleren, en un estudi es va trobar que el 29% dels pacients van interrompre el tractament amb triptans per efectes adversos²⁷. En aquests pacients lasmiditan podria oferir una oportunitat de tractament pel seu mecanisme d'acció diferent.

Lasmiditan ha demostrat superioritat davant de placebo de forma es-

Figura 1. Estructura química de la molècula lasmiditan.



tadísticament significativa per a totes les dosis estudiades als assaigs de dosi única i de consistència, suposant un benefici clínic modest en les variables estudiades².

No hi ha comparacions directes de lasmiditan amb triptans, ni amb altres fàrmacs per al tractament de la migranya. L'evidència indirecta suggeriria, si bé amb importants limitacions, que l'eficàcia de lasmiditan seria menor a la de la majoria dels triptans, i que no es pot concloure la superioritat o inferioritat del fàrmac davant rimegepant^{2,28}.

Lasmiditan causa amb més freqüència efectes adversos sobre el sis-

tema nerviós central que altres fàrmacs per tractar la migranya, encara que en general són tolerables i autolimitats. A més, el fàrmac ha demostrat ser eficaç en pacients amb fallada a triptans i tenir un perfil de seguretat adequat en pacients amb risc vascular^{1,18}.

Tot i els beneficis demostrats, cal tenir en compte certes limitacions que poden afectar la validesa dels resultats. En el disseny dels estudis pivotals, idealment, lasmiditan s'hauria d'haver comparat davant d'un comparador actiu, com per exemple un triptà, per ser el tractament d'elecció en crisis moderades-greus. A més, a l'assaig

GLADIATOR, en què els pacients van ser seguits fins a un any, un 52,2% dels pacients de la població de seguretat va abandonar l'assaig. Així mateix, tots els pacients inclosos en centres en Europa van ser tractats amb dosis de 200 mg per la manca de disponibilitat de la presentació de 100 mg^{1,2,24}.

Amb l'evidència disponible actualment, lasmiditan podria ser una opció a valorar per al tractament de crisis moderades/greus de migranya episòdica que hagin utilitzat almenys dos triptans amb manca de resposta a aquests i en pacients en què els triptans estarien contraindicats². ■

Bibliografia

- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report Rayvow (lasmiditan). [EMA/622555/2022]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rayvow-epar-public-assessment-report_en.pdf [Citat el 03/05/2024].
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lasmiditan (Rayvow®) En Tratamiento Agudo de La Migración; 2023.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. In: Cephalalgia. Vol 38(1). 3rd edition; 2018:1-211.
- Riesco N., García-Cabo C., Pascual J. Migración. Med Clin (Barc). 2016;146(1):35-39. doi:10.1016/j.medcli.2015.07.003
- Matías-Guiu J., Porta-Etessam J., Mateos V., Díaz-Insa S., López-Gil A., Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. Cephalalgia. 2011;31(4):463-470. doi:10.1177/0333102410382794
- Stovner LJ, Hagen K., Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. J Headache Pain. 2022;23(1):34. doi:10.1186/s10194-022-01402-2
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [Citat 03/05/2024].
- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D., Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain. 2020;21(1):137. doi:10.1186/s10194-020-01208-0
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD 2019 Cause and Risk Summary: Migraine. Seattle, USA: IHME, University of Washington, 2020. Disponible en: https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/migraine-level-4-cause [Citat 03/05/2024].
- Fernández Concepción O., Canuet Delis L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: Factores determinantes. Rev Neurol. 2003;36(12):1105. doi:10.33588/rn.3612.2002458
- Ailani J., Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2021;61(7):1021-1039. doi:10.1111/head.14153
- De Dios López A., Pagès Puigdemont N. Abordatge terapèutic de la migraña: tractaments simptomàtics i preventius. Circ Farm. 2023;81-2 (Segon Quadrimestre):6-12.
- Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica En Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de La Sociedad Española de Neurología En 2020. ISBN: 978-84-18420-19-1; 2020.
- Wells RE, Burch R., Paulsen RH, Wayne PM, Houle TT, Loder E. Meditation for Migraines: A Pilot Randomized Controlled Trial. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2014;54(9):1484-1495. doi:10.1111/head.12420
- Dodick D., Lipton RB, Martin V., et al. Consensus Statement: Cardiovascular Safety Profile of Triptans (5-HT_{1B/1D} Agonists) in the Acute Treatment of Migraine. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2004;44(5):414-425. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04078.x
- Sevivas H., Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. Eur J Med Res. 2022;27(1):86. doi:10.1186/s40001-022-00716-w
- Soni P., Chawla E. Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2021;209:106893. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106893
- Mínguez Olaondo A., López Bravo A., Quintas S., et al. Nueva era terapéutica para el ataque de migraña con los recientemente aprobados anticuerpos monoclonales, ditanes y gepantes. Rev Neurol. 2024;78(02):47. doi:10.33588/rn.7802.2023176
- Ministerio de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclador de JUNIO - 2024 [citat 11/06/2024]. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>.
- Ficha técnica de Rayvow® (lasmiditan). Eli Lilly Nederland B.V. Utrecht (Países Bajos). Agencia Española del Medicament. [citat 11/06/2024]. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211587016/FT_1211587016.pdf.
- Kuca B., Silberstein SD, Wietecha L., et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. Neurology. 2018;91(24). doi:10.1212/WNL.0000000000006641
- Goadsby PJ, Wietecha LA, Denhehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. Brain. 2019;142(7):1894-1904. doi:10.1093/brain/awz134
- Ashina M., Reuter U., Smith T., et al. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. Cephalalgia. 2021;41(3):294-304. doi:10.1177/0333102421989232
- Brandes JL, Klise S, Krege JH, et al. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). Cephalalgia. 2019;39(11):1343-1357. doi:10.1177/0333102419864132
- Reuter U., Krege JH, Lombard L., et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study. Cephalalgia. 2022;42(1):20-30. doi:10.1177/03331024211048507
- Knivell K., Buchanan AS, Lombard L., et al. Lasmiditan for the acute treatment of migraine: Subgroup analyses by prior response to triptans. Cephalalgia. 2020;40(1):19-27. doi:10.1177/0333102419889350
- Wells RE, Markowitz SY, Baron EP, et al. Identifying the Factors Underlying Discontinuation of Triptans. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2014;54(2):278-289. doi:10.1111/head.12198
- Polavieja P., Belger M., Venkata SK, Wilhelm S., Johansson E. Relative efficacy of lasmiditan versus rimegepant and ubrogepant as acute treatments for migraine: network meta-analysis findings. J Headache Pain. 2022;23(1):76. doi:10.1186/s10194-022-01440-w

Maqui (*Aristoloquia chilensis*): de la tradició maputxe al seu potencial d'ús en la síndrome de l'ull sec

RESUM

Maqui (*Aristotelia chilensis*) és un arbre originari dels boscos andí patagònics de Xile i Argentina. Les seves baies comestibles han estat i són utilitzades de forma tradicional pel poble maputxe amb diversos usos medicinals per desinflamar i cicatritzar, com a diaforètic i com a digestiu, diürètic i expectorant. Els estudis fitoquímics i farmacològics destaquen el paper dels seus principals components, les antocianidines, predominant les delphinidines (73%), sent el 3-sambubiosid-5-glucòsid el component majoritari (34% del total d'antocianines). Entre les accions farmacològiques destaca la notable activitat antioxidant, així com les interessants accions sobre l' α -glucosidasa, els possibles efectes antidiabètics i l'efecte inhibitori sobre la lipasa pancreàtica i sobre el metabolisme dels adipòcits. Estudis en humans amb extractes estandarditzats i patentats de baies de maqui, han donat resultats prometedors sobre els beneficis que poden reportar sobre la salut ocular en millorar els símptomes de l'ull sec i alleujar la fatiga ocular. Estudis amb extractes de baies de maqui en cèl·lules fotoreceptores (aïllades de la retina de ratolí) després de la irradiació amb llum visible, han mostrat una inhibició significativa del dany induït per la llum a les cèl·lules fotoreceptores de la retina, cosa que

apunta a una acció fotoprotectora sobre la retina.

INTRODUCCIÓ

El poble maputxe és un dels pobles nadius de Xile més destacats del país, tant pel pes social i demogràfic com pel fort sentit d'identitat cultural¹. Assentats al centre-sud de Xile, les comunitats que el constitueixen es dediquen principalment al cultiu de la terra (maputxe significa gent de la terra) i han viscut sempre en intens contacte amb la natura, tenen un sentit holístic de la vida i un coneixement ancestral de l'ús de les plantes medicinals de les regions on habiten que han conservat². Entre les moltes plantes utilitzades pel poble maputxe, hi ha el maqui (*Aristoloquia chinensis*) les propietats del qual han despertat l'interès de les comunitats científiques en els darrers anys.

El maqui (*Aristotelia chilensis*) és un arbre originari dels boscos andí patagònics de Xile i Argentina. És un arbre dioic, sempre verd que arriba a una alçada d'entre 4-5 m. Floreix de novembre a desembre (la primavera austral) amb flors blanquinoses. Els fruits d'aquest arbre són unes petites baies d'intens color porpra, fosc i brillant que es coneixen amb el mateix nom, de fet, en l'idioma dels maputxes, maqui significa fruit.

El maqui, és un dels arbres sagrats dels maputxes, i en algunes zones, al

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:
Maqui (*Aristotelia chilensis*)
Estudis fitoquímics
Estudis farmacològics
Ull sec

costat del canyeller i el llorer, formen part de l'altar sagrat anomenat "Rehue", utilitzat en cerimònies i rogatives³.

Les baies del maqui, de color morat intens, són comestibles. Tenen un sabor dolç i astringent molt agradable i es consumeixen directament, frescos o secs, o en forma de suc, geles i com a ingredient de diversos plats típics de la cuina maputxe. A partir del suc fermentat obtenen una beguda alcohòlica anomenada Teku o Tecu⁴.

Àmpliament utilitzat en la **medicina tradicional maputxe**, les baies s'utilitzen per desinflamar i cicatritzar, com a diaforètic (per provocar la sudoració) i com a digestiu, diürètic i expectorant. La infusió del fruit contra la diarrea i per a rentades de boca i gola, s'utilitza per la seva acció astringent. Les fulles s'usen en infusió com a febrífug, anticatarral i cicatritzant i per la seva acció analgèsica. Els huilliches que formen la branca austral del poble maputxe, utilitzen els fruits en forma de compreses per al tractament de ferides infectades i la pols de les fulles seques cremades com a cicatritzant⁴.

Estudis etnobotànics i etnofarmacològics han posat de manifest la riquesa en antocianidines i altres components bioactius de fruits i fulles d'aquesta planta i han impulsat que en els darrers temps els investigadors s'hagin interessat en les seves propietats i possibles usos medicinals.

BREU DESCRIPCIÓ DE LA PLANTA

El maqui és un arbust dioic, sempre verd arriba a assolir una alçada d'entre 4-5 m. El tronc, d'escorça llisa, ramifica en abundants branques primes i flexibles. Les fulles són perennes, peciolades, ovalades i lanceolades, de vores serrades, amb nervadures marcades i pecíols vermellinosos. Floreix de novembre a desembre (la primavera austral) amb flors blanquinoses o groguenques, de cinc pètals, amb nombrosos estams, estèrils en el cas de peus femenins, i estan sempre reunides en inflorescències axil·lars. Fructifica a l'estiu austral (desembre a març), i els seus fruits, com hem esmentat, són petites baies carnosos de color morat intens.

PART UTILITZADA AMB FINS MEDICINALS I COMPOSICIÓ QUÍMICA

Principalment s'utilitzen les baies i el seu suc, tot i que recentment han recobrat interès les fulles que han demostrat tenir accions antimicrobianes i antitumorals⁵.

Components principals de les baies: El fosc color porpra de les baies és degut al seu contingut en antocianidines que constitueixen els principals bioactius. Entre elles, els derivats de delfinidina (73%) predominen sobre els derivats de cianidina (37%), sent el delfinidin 3-sambubiosid-5-glucòsid el component majoritari (34% del total d'antocianines) (4, 6). Però les baies de maqui tenen també altres actius d'interès com flavonoides (com quercetina, friedelina, malvidina, petunidina i àcid ursòlic, entre d'altres), vitamina C, minerals i oligoelements, destacant la presència de brom, zinc, clor, crom, vanadi o molibdè (4, 5).

Principals components de les fulles: diversos extractes de fulles de maquivan mostrar la presència d'alcaloides indòlics, com ara aristona, aristoletina, aristotelinona, makonina, serratolina, protopina i altres^{4,5}.

Imatge 1. Rehue (Rewe) - De Lin linao - Treball propi, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7640345>



Extractes i fraccions riques en fenòlics de baies de maqui han mostrat activitat inhibidora de l'enzim α -glucosidasa per la qual cosa podrien ser efectius per a la regulació dels nivells de glucosa en sang en controlar l'absorció de glucosa.

PRINCIPALS ACTIVITATS FARMACOLÒGIQUES ESTUDIADAES

Les baies han estat les parts de la planta més estudiades i ens centrem en les seves propietats.

Activitat antioxidant

Els extractes de fruits de maqui tenen un marcat efecte antioxidant. Quan s'ha comparat el poder antioxidant dels suc d'aquestes baies amb els d'altres fruits coneguts per la seva capacitat per escombrar radicals lliures (raïm, mora, maduixa, nabiu vermell, nabiu blau, gerd i acai), s'ha comprovat (in vitro) que tenen un major contingut en compostos fenòlics i obtenen millors puntuacions en potencial total de captura de radicals i reactivitat antioxidant total en diverses proves de capacitat antioxidant. A més, també es va mostrar eficaç per inhibir l'oxidació de LDL induïda pel coure i en cultius de cèl·lules endotelials humanes, l'addició de suc de maqui va protegir significativament de l'estrès oxidatiu intracel·lular induït pel peròxid d'hidrogen el que suggereix que pot tenir propietats antiaterogèniques, ja que l'ateroesclerosi és conseqüència de l'estrès oxidatiu sobre el colesterol LDL a la paret vascular que afavoreix la formació de cèl·lules escumoses i és un potent inductor de molècules inflammatòries, cosa que condueix a l'apoptosi de les cèl·lules endotelials vasculars i a la progressió de la aterosclerosi^{5,7}.

Inhibició de l' α -glucosidasa i possible activitat antidiabètica.

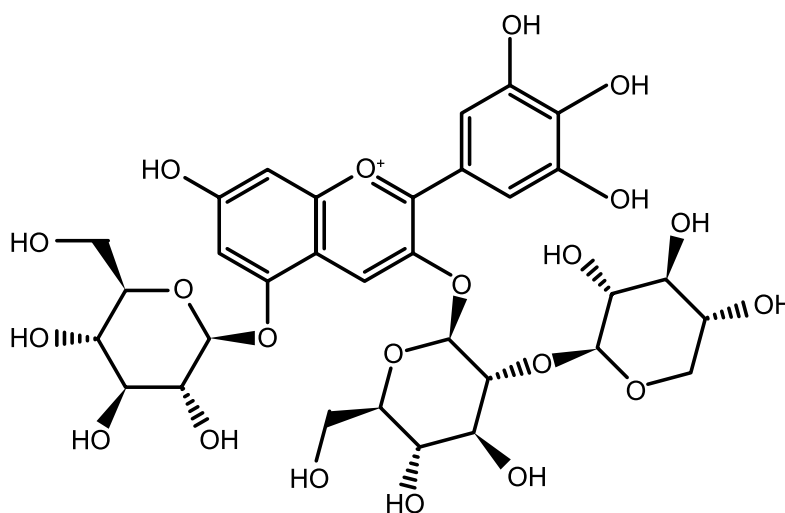
Extractes i fraccions riques en fenòlics de baies de maqui han mostrat activitat inhibidora de l'enzim α -glucosidasa. Aquest enzim catalitza el pas final en la digestió i la descomposició dels carbohidrats, per la qual cosa la seva inhibició pot ser efectiva per a la regulació dels nivells de glucosa en sang en controlar l'absorció

de glucosa. La delfinidina (AC1) i la miricetina (F1), presents a les baies de maqui, s'han mostrat com els millors inhibidors de l' α -glucosidasa entre els seus flavonoides^{5,8,9}.

Estudis experimentals en cèl·lules de fetge de rata, han mostrat que extractes de baia de maqui van inhibir la síntesi de glucosa en millorar l'absorció d'insulina per les cèl·lules del fetge (supressió de la glucosa-6-fosfatasa), així mateix, es va observar que aquests extractes van inhibir la síntesi de glucosa en ratolins diabètics tipus

II en millorar l'absorció de glucosa a les cèl·lules musculars per a la producció d'energia. Altres experiments en model murí in vivo han observat un efecte significatiu en la reducció de la glucosa, millorant la relaxació dependent de l'endoteli i la contracció vascular a la diabetis induïda per al·loxà, possiblement mitjançant l'estimulació de la via de l'òxid nítric. Els resultats també revelen que el tractament crònic in vivo de l'extracte de maqui preveu la dislipidèmia en rates diabètiques al·loxanes⁵.

Figura 1- delfinidina 3- sambubiosidoe-5-glucosido



Imatge 2 Bayas de maqui (*Aristotelia chilensis*) - De Morrana. Treball propi, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7589499>



Efectes sobre l'adipogènesi i la inhibició de la lipasa pancreàtica

Estudis in vitro van avaluar la capacitat d'alguns extractes de maqui per reduir l'adipogènesi i l'acumulació de lípids en adipòcits, demostrant que tenien la capacitat d'inhibir l'acumulació lipídica entre 4 i 10,8% en adipòcits madurs i entre 5,9 i 37,9% a través de diferenciació¹⁰. Aquest efecte sembla relacionat amb els resultats d'altres assaigs que han mostrat la capacitat d'inhibir la lipasa pancreàtica⁵.

EFFECTES SOBRE LA SALUT OCULAR. EXTRACTES DE MAQUI A LA SÍNDROME DE L'ULL SEC

L'envelliment és una de les causes comunes d'ull sec, ja que pot afectar la funció de les glàndules llagrimal i de les glàndules de Meibomio, però no és l'única causa, ja que l'ús constant d'aires condicionats i calefaccions que assequen l'ambient i l'ús i l'abús de dispositius electrònics, com ara mòbils, tauletes, ordinadors i diverses pantalles, ha portat a un augment dels problemes oculars, incloent-hi la síndrome de l'ull sec (per les mateixes afectacions funcionals esmentades), fatiga ocular i visió borrosa, que afecten la qualitat de vida en persones de totes les edats.

Se sap que les antocianidines contingudes en molts fruits són beneficioses per a la vista, cosa que s'ha comprovat en diferents estudis en animals i en humans i, de fet, un complex d'antocianines (AC) del fruit del nabiu (*Vaccinium myrtillus* L.) s'utilitza àmpliament a Europa com a suplement per millorar la salut visual. Aquest fet i la constatació de l'elevada concentració d'antocianidines en els fruits de maqui, ha portat a constituir una línia de recerca sobre els efectes que els extractes d'aquests fruits podrien tenir sobre la salut ocular, i els resultats dels estudis indiquen que són altament beneficiosos per a la salut ocu-

lar, especialment per a l'ull sec.

Un estudi preliminar en rates va comparar l'efecte que extractes de groseller negre, de nabiu blau i de maqui, podien tenir sobre l'ull de ratolins sotmesos a condicions ambientals que els causaven sequedat ocular, davant d'un grup de ratolins sense tractament. L'extracte de baia de maqui ric en delphinidina 3,5-O-diglucòsid (antocianina específica de la baia de maqui), va suprimir la formació d'espècies reactives d'oxigen del teixit de la glàndula llagrimal i va conservar la secreció de llàgrimes més que els extractes de groseller negre i, nabiu blau¹¹.

Aquest efecte ha estat confirmat en humans en un estudi pilot a 13 voluntaris sans amb ulls moderadament secs, mitjançant la prova de Schirmer, i un qüestionari que permet estimar l'impacte dels ulls secs a les rutines diàries. En aquest estudi es van provar, davant de placebo, dues dosis una de 30 mg i una altra de 60 mg d'un extracte estandarditzat i patentat (MaquiBright™ extracte de maqui estandarditzat al 31% d'antocianines totals, 25% de delphinidines totals i 6,66% de delphinidina-3,5-O-diglucòsid). Tots dos grups de tractament van presentar una millora significativa ($P < 0,05$) en el volum de líquid llagrimal després de 30 dies de tractament. La prova de Schirmer va mostrar un augment des del valor inicial de $16,3 \pm 2,6$ mm a $24,4 \pm 4,8$ mm ($P < 0,05$) amb 30 mg de i de $18,7 \pm 1,9$ mm a $27,6 \pm 3,4$ mm amb 60 mg ($P < 0,05$), respectivament. Després del tractament amb 30 mg d'extracte durant 30 dies més, el volum de líquid llagrimal va disminuir lleugerament a $20,5 \pm 2,8$ mm, mentre que la millora va persistir amb el tractament de 60 mg a $27,1 \pm 2,7$ mm després de 60 dies de tractament ($P < 0,05$ davant del valor inicial), i va disminuir els símptomes de l'ull sec a gairebé una quarta part dels valors inicials després dels dos mesos de tractament¹².

Un altre estudi realitzat amb el ma-

Els extractes de fruits de maqui es van mostrar eficaços per inhibir l'oxidació de LDL colesterol.

teix extracte, va investigar els efectes per millorar la sequedat ocular i la fatiga en subjectes japonesos (de 30 a 60 anys) que experimenten sequedat ocular, fatiga ocular i ≥ 4 h de treball diari amb terminal de visualització (VDT). A l'estudi es van incloure 74 participants que van ser aleatoritzats a dos grups: un de tractament i un altre de placebo, en què cada participant va consumir 60 mg d'extracte de maqui o placebo. La sequedat ocular i la fatiga es van mesurar mitjançant la prova de Schirmer, la prova del temps de ruptura de les llàgrimes (BUT), la resposta pupil·lar i la prova de parpelleig abans de la ingesta i 4 setmanes després de la ingesta. A més a més, els símptomes subjectius es van avaluar mitjançant el mètode de l'escala analògica visual (EVA) i el qüestionari de puntuació de qualitat de vida relacionada amb l'ull sec (DEQS). El grup MB va demostrar una producció de líquid llagrimal significativament més gran als dos ulls (va augmentar $6,4 \pm 8,1$ mm, $P = 0,005$) a la prova de Schirmer en comparació amb el grup P abans de la càrrega VDT (jugar un videojoc) 4 setmanes després de la ingesta. En el mètode VAS després de la càrrega de VDT, la reducció dels símptomes subjectius de fatiga ocular ($P = 0,047$) i rigidesa d'espallles ($P = 0,035$) van ser significativament més grans al grup MB que al grup P, així com els símptomes oculars molestos ($P = 0,037$) pel DEQS. No es va reportar cap esdeveniment advers. El consum de 60 mg d'extracte de maqui al dia, durant 4 setmanes, va reduir la

Estudis amb extractes estandarditzats i patentats de baies de maqui, han donat resultats prometedors sobre els beneficis que aquests poden reportar sobre la salut ocular

sequedat ocular i va semblar alleujar la fatiga ocular¹³.

Altres experiments han avaluat l'efecte d'extractes de baies de maqui en cèl·lules fotoreceptores (aïllades de la retina de ratolí) després de la irradiació amb llum visible, i s'ha observat una inhibició significativa del dany induït per la llum a les cèl·lules fotoreceptores de la retina. A més, es va observar apoptosi de cèl·lules fotoreceptores induïda per la llum. Es va estudiar l'efecte de la delfini-

dina-3-sambubiosid (AC3) i delfinidina-3,5-glucòsid (AC9) sobre el dany induït per la llum a les cèl·lules fotoreceptores de la retina. Tots dos compostos inhibeixen significativament l'apoptosi de les cèl·lules fotoreceptores induïda per la llum^{14,15}

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Les baies d'*Aristotelia chilensis* han estat i són àmpliament utilitzades pels maputxes nadius que han guardat la tradició i coneixement dels seus usos medicinals ètnics, que han estat la base per a la realització d'estudis fitoquímics i farmacològics.

Els estudis fitoquímics han identificat antocianines, flavonoides i altres molècules bioactives responsables de la seva acció. Les investigacions farmacològiques han mostrat que aquestes baies exhibeixen una notable acció antioxidant, de la qual poden derivar moltes de les seves accions, així com interessants accions sobre l' α -glucosidasa i els seus possibles efectes antidiabètics i sobre

la lipasa pancreàtica, així com sobre el metabolisme dels adipòcits, cosa que apunta a la seva possible utilitat en el control del pes. Tot i això, molts d'aquests estudis farmacològics s'han centrat principalment sobre l'activitat d'alguns dels seus components aïllats, per la qual cosa seria desitjable la realització d'estudis amb els extractes dels fruits i també de les fulles, ja que la composició apunta a possibles beneficis per a la salut.

Estudis amb extractes estandarditzats i patentats de baies d'*Aristotelia chilensis*, han donat resultats prometedors sobre els beneficis que aquests poden reportar sobre la salut ocular, de fet, aquests extractes formen part com a ingredient de diversos complements alimentaris comercialitzats com a nutrients coadjuvants en el tractament de l'ull sec i en la protecció de la retina.

En conclusió, els estudis actuals sobre *A. chilensis* obren la porta a futurs estudis, atesa l'àmplia gamma de possibilitats que les seves accions farmacològiques estudiades representen. ■

Bibliografia

1. El pueblo mapuche [Internet]. Chile. Memoria chilena. Biblioteca Nacional de Chile. Fecha de acceso: 4 de junio de 2024. <https://www.memoriachilena.gob.cl/602/w3-article-781.html#presentacion>
2. Lauritsen J., Jorgensen L. Investigación etnofarmacológica de 21 especies de plantas medicinales nativas usadas por los mapuches del sur de Chile [Internet]. Fundación para la Innovación Agraria. Biblioteca digital. Chile 2002. Fecha de acceso 4 de junio de 2024. <https://biotecadigital.fia.cl/handle/20.500.11944/145506>
3. Foerster R. Introducción a la religiosidad mapuche. 2ª Edición. Santiago de Chile. Editorial Universitaria S.A. 1995.
4. Alonso J. Maqui (*Aristotelia Chilensis*): Un nutraceutico chileno de relevancia medicinal. Rev. Farmacol. Chile (2012) 5 (2):95
5. Romanucci V., D'Alonzo D., Guaragna A., Di Marino C., Davinelli S., Scapagnini G., Di Fabio G., Zarrelli A. Bioactive Compounds of *Aristotelia chilensis* Stuntz and their Pharmacological Effects. Curr Pharm Biotechnol. 2016;17(6):513-23. doi: 10.2174/13892010176661601140 95246. PMID: 26778456
6. Escribano-Bailón MT, Alcalde-Eon C, Muñoz O, Rivas-Gonzalo JC, Santos-Buelga C. Anthocyanins in berries of Maqui (*Aristotelia chilensis* [Mol.] Stuntz). Phytochem Anal. 2006 Jan-Feb;17(1):8-14. doi: 10.1002/pca.872. PMID: 16454470
7. Miranda-Rottmann S, Aspíllaga AA, Pérez DD, Vázquez L, Martínez AL, Leighton F. Juice and phenolic fractions of the berry *Aristotelia chilensis* inhibit LDL oxidation in vitro and protect human endothelial cells against oxidative stress. J Agric Food Chem. 2002 Dec 18;50(26):7542-7. doi: 10.1021/jf025797n. PMID: 12475268.
8. Rubilar M, Jara C, Poo Y, Acevedo F, Gutierrez C, Sineiro J, Shene C. Extracts of Maqui (*Aristotelia chilensis*) and Murta (*Ugni molinae* Turcz.): sources of antioxidant compounds and α -Glucosidase/ α -Amylase inhibitors. J Agric Food Chem. 2011 Mar 9;59(5):1630-7. doi: 10.1021/jf103461k. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21294510.
9. Schreckinger M., Lila M. A., Yousef G., G de Mejia E. (2012). Inhibition of α -Glucosidase and α -Amylase by Vaccinium floribundum and *Aristotelia chilensis* Proanthocyanidins. Hispanic Foods: Chemistry and Bioactive Compounds, 71-82. doi:10.1021/bk-2012-1109.ch006
10. Schreckinger M., Wang J., Yousef G., Lila M., Gonzalez de Mejia E. (2010) Antioxidant capacity and in vitro inhibition of adipogenesis and inflammation by phenolic extracts of *Vaccinium floribundum* and *Aristotelia chilensis*. J. Agric. Food Chem. 58: 8966-8976
11. Nakamura S., Tanaka J., Imada T., Shimoda H., Tsubota K. Delphinidin 3,5-O-diglucoside, a constituent of the maqui berry (*Aristotelia chilensis*) anthocyanin, restores tear secretion in a rat dry eye model. J Func Food 10:346-354, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.06.027>
12. Hitoe S., Tanaka J., Shimoda H. MaquiBright™ standardized maqui berry extract significantly increases tear fluid production and ameliorates dry eye-related symptoms in a clinical pilot trial. Panminerva Med. 2014 Sep; 56(3 Suppl 1):1-6. PMID: 25208615
13. Yamashita SI, Suzuki N., Yamamoto K., Iio SI, Yamada T. Effects of MaquiBright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Tradit Complement Med. 2018 Nov 22;9(3):172-178. doi: 10.1016/j.jtcme.2018.11.001. PMID: 31193920; PMCID: PMC6544612.
14. Kuse, Yoshiaki & Ogawa, Kenjiro & Tsuruma, Kazuhiro & Shimazawa, Masamitsu & Hara, Hideaki. (2014). Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. Scientific reports. 4. 5223. 10.1038/srep05223.
15. Tanaka J., Kadekaru T., Ogawa K., Hitoe S., Shimoda H., Hara H. Maqui berry (*Aristotelia chilensis*) and the constituent delphinidin glycoside inhibit photoreceptor cell death induced by visible light. Food Chem. 2013 Aug 15;139(1-4):129-37. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.01.036. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23561088.

La farmàcia a Catalunya durant l'inici del període autonòmic: 1975-2000

Parrilla Valero, Fernando

Farmacèutic. Doctor en Salut Pública.
Departament de Salut.

Paraules clau:

Farmàcia

Catalunya

Segle XX

Col·legi de Farmacèutics;

RESUM

En aquest article veurem el procés de formació del model farmacèutic català, període que abasta des de la publicació de la legislació farmacèutica catalana fins a la integració en la política farmacèutica europea, en les darreries del S.XX. També es descriu l'evolució dels diferents àmbits professionals farmacèutics.

INTRODUCCIÓ

Amb la mort del general Francisco Franco (1975) s'inicia el període de transició política a Espanya. És el pas d'un estat autoritari a un estat democràtic, que territorialment es configurarà en comunitats autònomes, la qual cosa permetrà a Catalunya recuperar el seu autogovern¹.

En aquests primers anys, es produiran grans transformacions polítiques, sanitàries i socials. A escala política, Espanya ingressarà a la Unió Europea (1986), la qual cosa suposarà, entre altres coses, que tota la legislació europea (inclosa la legislació farmacèutica), s'integrarà a l'ordenament jurídic espanyol (i català). En l'àmbit sanitari, mitjançant la Llei 14/1986, de 25 d'abril, General de Sanitat (LGS, 1986) es crearà el sistema nacional de salut, que a Catalunya es desenvoluparà mitjançant la Llei 15/1990, de 9 de juliol, d'Ordenació Sanitària de Catalunya (LOSC, 1990), amb la creació del Servei Català de la Salut (CAT-SALUT)². Socialment, és un mo-

ment de gran tensió amb una gran crisi econòmica i el moment més àlgid de la banda terrorista ETA, i amb canvis importants com la incorporació progressiva de la dona a tots els àmbits públics i laborals¹. També serà el moment de la transició informàtica, amb la incorporació progressiva dels ordinadors i dels programaris específics de gestió, en els processos administratius i productius (també en el sector farmacèutic). Els canvis tecnològics són tan importants que l'extensió universal del correu electrònic, les pàgines web i els telèfons mòbils canviaran la nostra forma de relacionar-nos, tant des de l'àmbit professional com des de l'àmbit personal³. A Catalunya, es produirà la recuperació de l'ús de la llengua catalana, que en l'àmbit científic i sanitari s'iniciarà amb el manifest de Prada (1973)⁴, que es va presentar en el marc de la Universitat Catalana d'Estiu, i continuarà amb el II Congrés Internacional d'Història de la Medicina Catalana, en defensa de la cultura i la llengua catalanes (1975), al qual s'adherirà el Col·legi de farmacèutics de Barcelona³.

Amb la recuperació de les institucions d'autogovern, Catalunya va establir el seu model farmacèutic el 1991.

MÈTODES

Estudi retrospectiu descriptiu. S'ha revisat la normativa publicada tant al BOE com al DOGC. Respecte a les referències bibliogràfiques, els estudis han estat seleccionats en funció dels diferents àmbits professionals, de manera que la visió del sector farmacèutic fos la més àmplia possible. Sempre, en una revisió sobre la història de la farmàcia no es pot oblidar citar a Ramon Jordi i González (1926-2007) i a Xavier Sorní Esteva (1951-2016).

RESULTATS

En 1979, Catalunya es converteix en la primera comunitat autònoma que rep competències en matèria de sanitat, mitjançant el RD 2210/1979, de 7 de setembre. El govern de la Generalitat de Catalunya es va constituir el 1980 i per conèixer tots els recursos sanitaris disponibles va elaborar, aquell mateix any, el mapa sanitari de Catalunya⁵. Les competències farmacèutiques varen recaure al Servei d'Ordenació Farmacèutica, de la Direcció General d'Ordenació i Planificació Sanitària del Departament de Sanitat i Seguretat Social³.

El model farmacèutic català es va establir mitjançant la Llei 31/1991, de 13 de desembre, d'Ordenació Farmacèutica de Catalunya (LOFC, 1991), realitzada sota l'empara del RD 909/1978, de 14 d'abril, pel qual es regulava l'establiment, la transmissió i la integració de les oficines de farmàcia. La LOFC es va desenvolupar reglamentàriament pel decret 40/1992, de 17 de febrer, sobre el procediment d'autorització de les oficines de farmàcia i pel decret 141/1992, de 22 de juny, sobre les distàncies entre oficines de farmàcia⁶.

La legislació bàsica (espanyola) dels medicaments correspon a la Llei 25/1990, de 20 de desembre, del me-

dicament (LM, 1990). Posteriorment, es va crear l'Agència Europea de Medicaments (EMA, 1995), amb l'objectiu de protegir i promoure la salut humana, mitjançant l'autorització, l'avaluació i el seguiment dels medicaments comercialitzats a la UE i a l'Espai Econòmic Europeu (EEE). Tot seguit, mitjançant la Llei 66/1997, de 30 de desembre, de

mesures fiscals, administratives i de l'ordre social es va crear l'Agència Espanyola de Medicaments (AEM, 1997), la qual inicià la seva activitat d'1 d'abril de 1999, amb la responsabilitat de garantir el compliment dels criteris de qualitat, seguretat, eficàcia i correcta informació dels medicaments, d'acord amb la legislació espanyola i de la UE⁶.

Taula 1. Evolució del nombre d'oficines de farmàcia a Catalunya pel període 1975-2000 (elaboració pròpia)

Província	1975		2000	
	n	Per cada 1.000 habitants	n	Per cada 1.000 habitants
Barcelona	1.813	0,41	2.121	0,45
Girona	188	0,43	293	0,53
Lleida	125	0,36	187	0,52
Tarragona	186	0,39	316	0,54
CATALUNYA	2.312	0,41	2.917	0,47

Font: INE per les dades de 1975. IDESCAT per les dades de 2000.

Taula 2. Composició de les Junes del COFB pel període 1975-2000³ (elaboració pròpia)

Càrrecs	1975-1978	1978-1981	1981-1985	1985-1987	1987-1991	1991-1994	1994-1997	1997-2000
President	H	H	H	H	H	H	H	H
Vicepresident (vocal 1r)	D	D	H	H	H	H	D	D
Secretari	H	H	H	H	H	H	H	D
Tresorer	H	H	H	H	D	D	H	H
Comptador	D	H	H	D	D	H	H	H
Vocals (a partir del 2n)	2H 2D	3H 3D	4H 2D	5H 1D	7H 2D	5H 4D	5H 4D	5H 4D
V. d'analistes	H	H	H	H	H	D	D	D
V. d'IFM (1)	H	H	H	H	H	H	H	H
V. distribució	H	H	H	H	D	D	D	D
V. d'indústria	H	H	H	H	H	H	H	H
v. Òptica	H	H	H	?	D	D	D	D
V. d'hospitals	D	D	H	H	D	D	D	D
V. Ortopèdia	-----	D	D	H	D	D	D	D
V. Dermo-farmàcia	-----	H	H	H	H	H	D	D
V. Alimentació (1980)	-----	H	H	D	D	D	D	D
V. Oficina de farmàcia (1985)	-----	-----	-----	-----	D	D	D	H
V. Investigació i docència (1985)	-----	-----	-----	-----	H	H	H	D
V. Plantes medicinals	-----	-----	-----	-----	D	D	H	D

Notes: (1) Canvi de nom a la junta de 1985-1987 (Farmacèutics titulars); entre parèntesis, any de creació; H = Home; D = Dona; ? [Dada desconeguda]

A banda del control sanitari dels medicaments, una altra preocupació de les autoritats era la contenció de la despesa farmacèutica, política que es fonamentaria en les mesures següents⁷:

- Reducció dels marges de beneficis de les oficines de farmàcia (OF) i de les empreses distribuïdores de medicaments (EDM).
- Exclusió de medicaments del finançament públic.
- Fixació de preus màxims, pels medicaments de prescripció mèdica. S'aplica des del 1990.
- Copagament segons el règim de prestació farmacèutica (règim general, règim malalts crònics i règim pensionista i assimilables).
- Incorporació dels medicaments genèrics. S'aplica des del 1997.
- Aplicació dels preus de referència. S'aplica des del 1999.
- Els diversos pactes d'estabilitat govern-Indústria farmacèutica, de caràcter periòdic, sobre el desenvolupament de les inversions en I+D.

A continuació, des de diferents vessants, s'exposarà la història de la farmàcia a Catalunya dels darrers 25 anys del segle XX.

L'OFICINA DE FARMÀCIA (OF)

Amb caràcter general, les normatives bàsiques de l'Estat que fan referència a la planificació farmacèutica són la LGS (article 103) i la LM (article 88). Amb caràcter específic, les

normatives estatals sobre planificació farmacèutica són el RD 909/1978, de 14 d'abril, pel qual es regulava l'establiment, la transmissió i la integració de les oficines de farmàcia, el RD Llei 11/1996, de 17 de juny, d'ampliació del servei farmacèutic a la població i la Llei 16/1997, de 25 d'abril, de regulació dels serveis de les oficines de farmàcia. A Catalunya, l'ordenació farmacèutica es va regular mitjançant la LOFC⁸.

L'ordenació farmacèutica es realitza segons tres factors: 1. Els mòduls de població, 2. La distància entre OF, 3. Criteris demogràfics (densitat de població i dispersió de la població), característiques geogràfiques i criteris sanitaris (suficiència en el subministrament de medicaments). Respecte als mòduls de població, amb les lleis successives al RD 909/1978, es passa de la població municipal a la població de l'Àrea Bàsica de Salut (ABS) i amb la Llei 16/1997 els mòduls mínims establerts per la normativa estatal deixen de ser bàsics, amb la qual cosa es dona un marge de regulació molt ampli a les comunitats autònomes⁶.

La LOFC segueix dos criteris planificadors: d'una banda, estableix una proporció entre el nombre d'OF i el nombre d'habitants per cada tipus d'ABS; d'altra banda, les regles d'emplaçament per l'autorització d'una nova OF⁶. Al llarg dels darrers 25 anys del segle XX es produirà un increment del

L'increment de la participació de la dona farmacèutica és un reflex dels canvis socials i de l'increment del nombre de farmacèutiques col·legiades.

nombre de les OF per cada 1000 habitants (taula 1).

Un canvi significatiu es produirà en les prestacions farmacèutiques, amb la signatura l'1 d'agost de 1982 del primer conveni amb l'INSALUD, posant fi als convenis signats amb la Seguretat Social³. Diferents Reials Decrets aniran reduint el marge de beneficis, fins a arribar al RDL 5/2000, de 23 de juny: 27,9% del PVP pels minoristes i 9,6% pels majoristes (com a norma general) i 33% del PVP pels minoristes en la venda dels medicaments genèrics⁸.

Als anys 70 i 80 es produeix un notable increment del nombre d'atracaments fins a convertir-se en un problema d'ordre públic, cosa que desembocarà en diverses actuacions: Proposta de tancament de les OF de la província de Barcelona pel 26/06/1980 (no es materialitzarà); campanya de premsa als diaris de Barcelona (estiu de 1982); reunions mensuals amb les forces i cossos de seguretat de l'Estat per valorar la situació (a partir de 1982); tancament de les OF de Sant Andreu-Sagrera la tarda del 2/2/1984, etc.³

Al 1996 les OF perdran el monopoli en la venda dels aliments i dels bolquers infantils (es podran vendre als supermercats). També apareixeran les para-farmàcies. En aquesta situació,

Taula 3. Nombre de farmacèutics col·legiats a Catalunya pel període 1975-2000 (elaboració pròpia)

Província	1975			2000		
	Homes	Dones	Total	Homes	Dones	Total
Barcelona	1.552	1.169	2.721	1.958	4.590	6.548
Tarragona	139	78	217	174	410	584
Lleida	100	49	149	117	287	404
Girona	140	86	226	242	348	590
Catalunya (n)	1.931	1.382	3.313	2.491	5.635	8.126
Catalunya (%)	58,3%	41,7%	100%	30,7%	69,3%	100%

Font: INE per les dades de 1975. IDESCAT per les dades de 2000.

les OF han d'evolució de la dispensació cap a l'atenció farmacèutica. Aquest procés es pot dir que s'inicia amb la publicació del "Llibre blanc per a la integració de les activitats preventives a l'oficina de farmàcia", realitzat pel Departament de Sanitat i Seguretat Social i el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya³.

A les OF es posarà en marxa el procés d'informatització amb l'aparició dels primers procediments i programaris de gestió farmacèutica: empresa microsisemes (1977), programari Nixfarma (1987), empresa GSI-Stenco (1989), programari WIN-Farm de GSI-Stenco (1992), etc³.

EL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS (CGCOF)

El CGCOF és l'òrgan de representació dels col·legis de farmacèutics provincials d'Espanya. No obstant això, els farmacèutics catalans no es consideraven representats i arran de la pujada de les quotes col·legiades ordenada pel CGCOF en 1975, la Junta del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB) en va mantenir un enfrontament obert, retenint el pagament de les quotes del CGCOF durant tot un any (desembre de 1976-desembre de 1977) fins que va cedir davant l'amenaça d'una resolució judicial. Els motius, en paraules del mateix COFB varen ser: "(...) la inutilitat de les estructures centralistes i creiem que la solució està en el retorn a les institucions autonòmiques catalanes, concretament en la Conselleria de Sanitat de la Generalitat de Catalunya, d'acord amb els desigs del poble català"⁹. Aquest seria l'últim enfrontament amb el CGCOF. Prèviament, el CGCOF i el COFB havien organitzat, de manera conjunta, en el marc dels congressos Expoquímia 71 i Expoquímia 75, les I i II Jornades Tècniques Farmacèutiques (Expoforma 71 i Expoforma 75)³.

En 1977, el CGCOF va editar el llibre "Libro verde de la Seguridad

Social. Análisis crítico económico Financiero de la Seguridad Social española" i va iniciar la publicació de la revista "Panorama actual del medicamento" (des del 1971 també publicava la revista "Farmacéuticos"). A partir de 1982, d'acord amb l'estructura autonòmica de l'Estat, a la Junta del CGCOF formaran part representats col·legials de les diferents comunitats autònomes³.

Respecte al Patronat Farmacèutic Nacional (creat en 1968), la quota pel 1976 serà de 900 pessetes mensuals (el doble que en 1968) i el segell passa de 20 a 40 cèntims. En 1987 el valor del segell serà d'1,20 pessetes³.

EL CONSELL DE COL·LEGIS FARMACÈUTICS DE CATALUNYA (CCFC)

A Catalunya, es publicà la Llei 13/1982, de 17 de desembre, de Col·legis Professionals i el Decret 329/1983, de 7 de juliol, d'aprovació del Reglament de Col·legis Profes-

sionals. Segons l'article 15 del Reglament, els diferents col·legis d'una mateixa professió s'hauran d'integrar necessàriament en el Consell de Col·legis de Catalunya. El 25 d'abril de 1985 s'aproven els Estatuts del Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya i el 8 de maig de 1985 s'inscriu al Registre de Col·legis Professionals. El 15 de gener de 1986 es publica el primer número del "Butlletí Informatiu" del CCFC³.

EL COL·LEGI OFICIAL DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA (COFB)

Els estatuts del COFB es varen legalitzar pel Departament de Justícia el 13 de febrer de 1986 i la seva modificació el 5 d'octubre de 1990. Al llarg dels anys es varen ampliar els àmbits professionals en què participen els farmacèutics, motiu pel qual es van creant noves vocalies, tal com apareix a la composició de les respectives juntes³ (taula 2). El progressiu increment

Taula 4. Societats, associacions i federacions d'associacions de farmacèutics més representatives. Període 1975-20003 (elaboració pròpia)

Àmbit	Any de creació	Entitat
Farmàcia hospitalària	1955	Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària (SEFH) [1]
Laboratori	1969	Associació Espanyola de Farmacèutics Analistes (AEFA) [1]
	1995	Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic
Indústria	1963	Associació Nacional Empresarial de la Indústria Farmacèutica (Farmaindustria) [1]
	1978	Secció catalana de l'Associació Espanyola de Farmacèutics de la Indústria (AEFI)
Distribució	1979	Federació de Distribuidors Farmacèutics (FEDIFAR) [1]
Oficina de farmàcia	1990	Federació d'Associacions de Farmacèutics de Catalunya (FEFAC) [2]
	1990?	Federació Catalana d'Auxiliars de Farmàcia (FECAF) [3]
Història de la farmàcia	1991	Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana
Atenció primària	1995	Societat Espanyola de Farmacèutics d'Atenció Primària (SEFAP) [3]
Farmacèutics Titulars	1999	Associació de Farmacèutics de Salut Pública

NOTES: [1] És d'àmbit estatal. [2] Està formada per l'Associació de Farmacèutics de Barcelona (AFB), l'Associació Gironina Farmacèutica Empresarial (AGFE), l'Associació de Farmacèutics Empresarials de Lleida (AFELL) i l'Associació de Farmacèutics amb Oficina de Farmàcia de Tarragona (AFET); [3] A la Confederació d'Associacions d'auxiliars i empleats de Farmàcia de Espanya (constituïda el 20 de novembre de 1977) en formen part les associacions provincials de Barcelona, Tarragona i Girona; Al Congrés Nacional d'auxiliars de Farmàcia (ATF) de 1983 participen les quatre associacions provincials catalanes.

A finals del S. XX l'oficina de farmàcia inicia la transició de la dispensació a l'atenció farmacèutica.

de la quota de participació de la dona farmacèutica a la Junta, no deixa de ser un reflex tant dels canvis socials com de l'increment del nombre de dones farmacèutiques col·legiades en els darrers 25 anys (taula 3).

Entre els llibres editats cal destacar: "Estudio sobre las prestaciones farmacéuticas a la Seguridad Social en la provincia de Barcelona" (sense data); "Manual de dispensación de productos sin receta" (1981); "Manual de Calidad y Procedimientos. Guía del Servicio de Farmacia de Hospital según la norma UNE-EN-ISO-9002" (1998). Entre els congressos organitzats pel COFB cal diferenciar dues etapes. En la primera etapa (1975-1990) cal destacar el primer curs de formació en el "estudio de la contaminación atmosférica" (1976); primer curs de nutrició i dietètica aplicat a l'oficina de farmàcia (1978); i sobretot les Primeres Jornades Farmacèutiques (Terrassa, 7-8 octubre de 1978), on es volia donar un nou enfocament a la professió farmacèutica en el nou marc de la Generalitat. En la segona etapa (1991-2000) s'inicia l'organització dels congressos de la professió farmacèutica Interfarma, amb periodicitat cada dos anys (els primers serien Interfarma 93 i 95), que en 1997 canviaria de nom (Infarma 97) i successivament fins al darrer celebrat fins ara (Infarma 2024). El cim es va assolir amb la celebració a Barcelona, el setembre de 1999, del congrés mundial

de la Federació Internacional Farmacèutica (FIP'99)³.

En 1997, el COFB presenta la BBS (Butlletí Board System), la nova xarxa informàtica de treball entre el col·legi i els col·legiats, a través d'Infovia i d'accés a Internet. Al 1997 també conclou el procés de reestructuració de les publicacions del COFB: "L'informatiu", la revista d'informació col·legial, reinicia la numeració amb un nou format i nous continguts; "Circular farmacèutica" és la revista dels articles científics; i "L'Avanç informatiu" dona la informació dels temes urgents. Al 1998 el COFB celebra el seu centenari. S'estrena la nova seu al carrer Girona 64, retornant la col·lecció d'objectes que hi tenia a la Farmàcia del poble espanyol, per la seva exposició permanent i definitiva, es publica el llibre commemoratiu Apunts d'un segle del Col·legi Oficial de Farmacèutics de la província de Barcelona i se celebra l'acte commemoratiu del centenari al Palau Sant Jordi (30 de novembre de 1998)³.

LES INSTITUCIONS FARMACÈUTIQUES

Cal fer la distinció entre les institucions de llarg recorregut i les institucions de nova creació. Entre les institucions consolidades cal destacar l'Institut medicofarmacèutic de Barcelona (creat en 1898) i la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona (creada en 1955). Entre les noves institucions cal destacar la creació, en 1998, de la Fundació privada Concòrdia Farmacèutica, la finalitat de la qual és inventariar, protegir i conservar el patrimoni històric farmacèutic català³. De patrimoni històric, a banda de les farmàcies catalogades com històriques, en podem trobar diverses col·leccions d'objectes al: COFB, Museu d'història de la farmàcia catalana (Facultat de Farmàcia), Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona (Farmàcia de l'Antic Hospital de la Santa Creu), Fundació Uriach 1838, Museu Cusí, etc¹⁰.

LES ASSOCIACIONS FARMACÈUTIQUES

En defensa dels seus interessos, els diferents col·lectius farmacèutics es varen organitzar en associacions i en federacions d'associacions. Això és el que va succeir en l'àmbit de l'oficina de farmàcia, on els empresaris (farmacèutics titulars d'una oficina de farmàcia) i els treballadors (farmacèutics i auxiliars de farmàcia) havien d'establir les normes laborals mitjançant la signatura dels convenis col·lectius (en 1984 es va signar el primer conveni laboral entre els auxiliars de farmàcia i l'Associació Catalana de Farmacèutics amb Oficina de Farmàcia). També en trobem de societats, com la Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana (creada en 1991) que pretén conservar i fer difusió de la història de la farmàcia, organitzant Jornades d'Història de la Farmàcia Catalana: la I a Sitges (23 i 24 d'octubre de 1993); la II a Girona (20 i 21 de maig de 1995)³. A la taula 4 en troben les societats més representatives, classificades per àmbit professional.

LA FORMACIÓ: ELS ESTUDIS DE CICLES FORMATIUS, ELS ESTUDIS UNIVERSITARIS I ELS CONGRESSOS

A banda d'unes millors condicions laborals, una de les lluites tradicionals dels auxiliars de farmàcia va ser el seu reconeixement professional, mitjançant l'obtenció d'un títol oficial. Mitjançant l'Ordre del Ministeri de Treball de 10 de febrer de 1975, el CGCOF podia expedir títols al personal tècnic farmacèutic, però aquesta situació no era prou satisfactòria. Al Congrés Nacional d'Auxiliars de Farmàcia, celebrat a Madrid del 18 al 20 de març de 1983, les seves reivindicacions anaven dirigides cap a la formació i el reconeixement professional¹¹:

- Titulació de grau mitjà d'ajudant tècnic de farmàcia (ATF)
- Creació d'escoles especials d'ATF
- Aprovació del perfil professional

acordat entre la Direcció General de Farmàcia (DGF), el CGCOF i la Confederació d'Auxiliars de Farmàcia

- Que els serveis de farmàcia hospitalària i les oficines de farmàcia tinguin personal tècnic qualificat (ATF)
- Que els actuals auxiliars de farmàcia rebin l'equiparació i el reconeixement amb els mateixos drets professionals que els futurs titulats.

Els estudis de formació professional del personal auxiliar de farmàcia es varen establir mitjançant el Decret 707/1976, de 5 de març, de creació del títol d'auxiliar de farmàcia (grau I) i del títol de tècnic especialista en farmàcia (grau II). Els plans d'estudi es varen aprovar el 1982 i 1977 respectivament¹². La reforma de la formació professional es produeix en 1990, amb l'aprovació de la Llei Orgànica General del Sistema Educatiu (LOGSE), la qual establia els estudis de grau mitjà i el grau superior¹³. El títol de Tècnic en Farmàcia es va establir mitjançant el RD 547/1995, de 7 d'abril¹⁴, i el currículum mitjançant el RD 559/1995, de 7 d'abril¹⁵. L'equivalència dels estudis de formació professional d'auxiliar de farmàcia (mòdul I) i tècnic en farmàcia (grau mitjà) es va establir mitjançant el RD 777/1998, de 30 d'abril¹⁶.

Els estudis universitaris de farmàcia a Catalunya es realitzaven exclusivament al Campus Pedralbes de la Universitat de Barcelona (UB). A partir de la Llei General de Sanitat (1970) es va establir el pla d'estudis de 1973, dividit en dos cicles: primer cicle (2 anys) i segon cicle (3 anys)¹⁷. Mitjançant l'Ordre de 18 de febrer de 1975 es varen crear les Escoles Professionals d'Òptica, Oftàlmia i Acústica Audiomètrica adscrites a les facultats de farmàcia de Barcelona i Santiago de Compostela. Mitjançant l'Ordre de 18 d'octubre de 1978 es va crear l'Institut de Farmàcia Hospitalària, amb funcions docents i d'investigació, adscrita al Departament de Farmàcia Galènica de la Facultat de Farmàcia (UB). Mitjançant el RD

2708/1982, de 15 d'octubre, es reglaven les 12 especialitats farmacèutiques, les quals es varen classificar en dos grups: especialitats que requerien formació hospitalària (la seva formació seria mitjançant el sistema de residència FIR) i especialitats que no requerien formació hospitalària (la seva formació seria mitjançant centres i institucions acreditades i en escoles professionals reconegudes)³. Mitjançant el RD 1464/1990, de 26 d'octubre, s'aprovà el nou títol universitari oficial de llicenciat en farmàcia, per donar compliment a la Directiva 85/432/CEE, amb una durada de 5 anys (amb un número de crèdit no inferior a 300) repartits en dos cicles i un període de pràctiques tutelades en OF, servei de farmàcia hospitalària (SFH) o empreses de fabricació de medicaments. A la UB el pla d'estudis es va iniciar al curs 1992/1993¹⁷. Finalment, mitjançant el RD 780/1998, de 30 d'abril, s'estableix de forma unívoca la definició de crèdit, per corregir l'excés de càrrega lectiva dels estudiants, ja que la pràctica demostrava que la càrrega lectiva mitjana es situava en 7,5 anys, molt per sobre dels 5 anys¹⁸.

Respecte a la celebració de congressos, la majoria es varen realitzar de manera conjunta entre la Facultat de Farmàcia (UB) i el COFB. Cal destacar la I Setmana de Dermofarmàcia de Barcelona (1973), l'I, II i III Congrés Nacional de Biofarmàcia i Farmacocinètica (Barcelona 1975, Madrid 1977 i Barcelona 1979, respectivament) i l'I, II i III Congrés Internacional de Ciències Farmacèutiques (1979, 1983 i 1987, respectivament).

LES REVISTES FARMACÈUTIQUES

A finals del segle XX, la transmissió de la informació es realitzava en suport paper, mitjançant les revistes especialitzades (tot just internet començava a fer la seva aparició). Aquestes revistes, màxim òrgan de difusió de les associacions professionals farmacèutiques, es

distribuïen a través de correu postal, com la revista *Pharmacet* (editada per AEFI), la revista "Farmacia Hospitalària" (editada per la SEFH des del 1977) o la revista "Farmacéuticos de Atención Primaria" (FAP) (editada per la SEFAP). En 1995 les principals revistes i butlletins que es distribuïen a través de les OF eren les següents: "Acofar" (nombre d'exemplars desconegut); "El farmacéutico" (18.500 exemplars); "El monitor" (18.000 exemplars); "Especialidades Farmacéuticas Publicitarias" (30.000 exemplars); "Farmacéuticos" (41.000 exemplars); "Farmacia Empresa" (19.000 exemplars); "Farmacia Profesional" (18.000 exemplars); "OFFARN" (18.000 exemplars); "Panorama Actual del Medicamento" (24.500 exemplars); "Información Terapéutica" del SNS (100.000 exemplars)¹⁹.

EL SECTOR INDUSTRIAL FARMACÈUTIC

Des de començaments del segle XX, a Catalunya es concentra una part important de la indústria farmacèutica espanyola. Tant és així, que en 1993 la ciutat de Barcelona va presentar una sòlida candidatura per ser la seu de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), seu que finalment va ser adjudicada a la ciutat de Londres²⁰.

El sector industrial farmacèutic està format per la fabricació (indústria farmacèutica), la distribució (EDM) i la venda minorista (OF). Segons dades del 2000, a Espanya hi havia: 262 laboratoris actius (amb 10 o més treballadors) amb 38.700 treballadors; 96 empreses de distribució amb 191 magatzems majoristes que donen feina directa a 8.500 treballadors; i 19.641 OF la qual cosa suposa 1 OF per cada 2.043 habitants. La composició relativa al preu dels medicaments reemborsables, sobre la base de 100 (PVP+IVA) era la següent: 62,7 PVL; 6,6 marge del majorista; 26,8 marge de l'oficina de farmàcia; 3,9 IVA. El preu de venda al públic del medicament (PVP+IVA) era de 9,53 euros²¹.

Entre 1990 i 1997, el percentatge de despesa farmacèutica s'ha incrementat tant en relació a la despesa sanitària pública (16,2% al 1990 a 20,9% en 1997), com en relació amb la despesa farmacèutica total (71,7% en 1990 a 77,3% en 1997)²².

Segons dades del 2000, el saldo comercial exterior farmacèutic era de -1.703,09 milions d'euros (importacions de 3.957,40 milions d'euros enfront de les exportacions de 2.253,91 milions d'euros) i les despeses relacionades amb la recerca i el desenvolupament farmacèutic (R+D) varen ser de 392 milions d'euros (amb un 7,9% sobre les vendes nacionals, un 0,94% sobre el PIB i un 6,2% sobre la despesa total nacional en R+D). Respecte al medicament, les dades consum farmacèutic varen ser de 7.295 milions d'euros per Preu de Venda al Laboratori (PVL) i 10.626 milions d'euros per preu de venda al públic (PVP)²¹. El preu mitjà per recepta era d'11,68 euros i el nombre de receptes per habitant era de 15²³.

Respecte a la distribució farmacèutica es presenta la distribució dels magatzems per comunitat autònoma²⁴ (taula 5). L'estructura de la distribució farmacèutica en Espanya està formada per 31 societats cooperatives (agrupada al voltant de l'associació ASECOFARMA) i la resta societats anònimes o societats limitades, agrupades totes (societats cooperatives i no cooperatives) al voltant de l'associació FEDIFAR. El sector de la distribució farmacèutica també es caracteritza per disposar de diverses centrals de compra: EDIFA, SATELFA, UNYCOP, ALIANZA SALUD. El flux de la distribució de medicaments era el següent: des dels laboratoris cap als majoristes (84%), les oficines de farmàcia (3%), els hospitals (12%) i les entitats governamentals (1%); des del distribuïdor cap a les oficines de farmàcia (83%) i els hospitals (1%); i el pacient els rep des de l'oficina de farmàcia (85%), els hospitals (14%) i les entitats governa-

mentals (1%)²⁵. Entre les revistes publicades el 1991 calia destacar: "Acofar", editada per l'Agrupació de cooperatives farmacèutiques des del 1962 i "El Monitor", editada pel Centro Farmacéutico Nacional, des del 1985¹⁹.

L'ATENCIÓ FARMACÈUTICA

A finals del segle XX la professió farmacèutica inicia la seva orientació cap al concepte Pharmaceutical Care (atenció farmacèutica) definida com "la provisió responsable de la farmacoteràpia amb el propòsit d'assolir resultats concrets que millorin la qualitat de vida del pacient" (Hepler i Strand, 1990). Aquesta nova manera de treballar va ser ràpidament acceptada als àmbits farmacèutics assistencials: Hospitalària, Atenció Primària i Farmàcia Comunitària. La primera referència normativa estatal apareix a la LOFC (1991) i progressivament anirà apareixent a les lleis d'ordenació farmacèutica de la resta de comunitats autònomes. A Espanya, la nova filosofia de treball es posa en marxa amb el V Congrés de Ciències Farmacèutiques (Alcalá de Henares, 1995), amb la creació de la Fundació Pharmaceutical Care Espanya (1998), i amb el I Congrés Nacional d'Atenció Farmacèutica (Sant Sebastià, 1999) on varen participar experts internacionals en la matèria. En 2000 un grup d'investigació de la Universitat de Granada (GIAF-UGR) defineix la metodologia DADER per a desenvolupar l'atenció farmacèutica als diferents àmbits assistencials i en 2001 es defineix el document de consens sobre l'atenció farmacèutica (AF) que compren les activitats orientades al medicament i les activitats orientades al pacient. En les activitats orientades al medicament apareix un nou concepte el seguiment farmacoterapèutic (SFT), que des d'aquell moment va quedar associat al concepte Pharmaceutical Care. D'aquesta manera, comencen a desenvolupar la seva

activitat, tots els professionals implicats en l'atenció farmacèutica des de les seves associacions professionals: CGCOF, SEFAP, SEFH, GIAF-UGR, Fundació Pharmaceutical Care Espanya i la Societat Espanyola de Farmàcia Clínica, Familiar i Comunitària (SEFAC, 2001), la qual dona veu als farmacèutics comunitaris²⁶.

El desenvolupament de la farmàcia hospitalària, al període 1975-2000, ha estat molt rellevant, amb la creació de: les Comissions de Farmàcia i Terapèutica (la primera a l'hospital de Sant Pau en 1969); la preparació de les dosis unitàries de medicaments; les unitats centralitzades de barreges intravenoses (nutricions parenterals i citostàtics); els centres d'informació

Taula 5. Distribució dels magatzems majoristes per comunitats autònomes²⁴ (adaptat)

Comunitat Autònoma	Nombre de magatzems	
	1991	1999
Andalusia	35	35
Aragó	5	3
Astúries	6	5
Balears	3	4
Canàries	6	4
Cantàbria	2	2
Castella Lleó	15	18
Castella la Manxa	8	10
Catalunya	30	28
Comunitat Valenciana	14	21
Extremadura	7	7
Galícia	11	15
La Rioja	2	3
Madrid	12	19
Múrcia	10	6
Navarra	3	3
País Basc	7	7
TOTAL	176	194

dels medicaments (CIM); les unitats de farmacocinètica; els programes de farmacovigilància; les unitats de farmacotècnia; i les unitats d'assajos clínics²⁷. Aquest gran desenvolupament ha anat acompanyat d'un notable increment de les places FIR de farmacèutic especialista (68 al curs 1984/1985; 139 al curs 1989/1990; 194 al curs 1994/1995; 184 al curs 1999/2000)²⁸.

La figura del farmacèutic d'atenció primària (FAP) va aparèixer en 1985, amb la funció de desenvolupar activitats dirigides a l'ús adequat dels medicaments (i de control de la despesa), proporcionant informació objectiva i avaluada per facilitar la presa de deci-

sions als gestors als professionals sanitaris dels equips d'atenció primària. Els Serveis Farmacèutics d'Atenció Primària apareixen a la LGS (1986) i el seu desenvolupament correspon a la legislació de cada comunitat autònoma. A Catalunya, el FAP apareix a la LOFC (1991) però cap normativa posterior el desenvolupa²⁹. Per tal de garantir l'ús racional del medicament, el FAP participa en la Comissió de Farmàcia i Terapèutica, on s'elaboren les guies farmacoterapèutiques, i els estudis i avaluació dels programes de consum de medicaments (perfils farmacoterapèutics, estudis d'utilització de medicaments, etc.)³⁰.

CONCLUSIONS

En els darrers 25 anys del segle XX s'ha produït un canvi espectacular en el sector farmacèutic del nostre país. No només s'ha engegat un model farmacèutic propi, d'acord amb la legislació catalana, espanyola i europea, sinó que també s'ha anat adaptant als canvis socials, als desenvolupament tecnològic i al canvi de paradigma en l'oficina de farmàcia, en la transició d'un model basat en la dispensació (de les receptes de la seguretat social) a un model basat en la prestació de serveis a la comunitat (atenció farmacèutica). ■

Bibliografia

- Rodó, Jordi; Torras, Marc; Ferrer, Llorenç; Rubí, Gemma. *Historia de l'autogovern de Catalunya*. 1a ed. Barcelona. Entitat Autònoma del Diari Oficial i de Publicacions, 2006. 316p.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. *Llibre blanc de les professions sanitàries a Catalunya*. Document de base. 1a edició. Barcelona: Secretaria General, 2004. 346p.
- Sorní Esteve, Xavier. *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.
- Ramis, Oriol; Sabaté, Ferran. *Cap al cinquantenari del "Manifest de Prada"*. *Annals de Medicina* 2022;105:125-127
- Parrilla Valero, Fernando. *La difuminació del cos de farmacèutics titulars (1939-1980)*. *Annals de Medicina* 2023;106:177-183
- Fernández González, Francisco Javier. *La planificación farmacéutica*. [revisat el 27/11/2023]. Disponible a: [https://d466692501/Downloads/Dialnet-LaPlanificacionFarmaceutica-5152057%20\(7\).pdf](https://d466692501/Downloads/Dialnet-LaPlanificacionFarmaceutica-5152057%20(7).pdf)
- Piña-Mavarez, Enzo; Suárez-Serrano, María Eugenia. *Mecanismos de regulación en la industria farmacéutica española: una valoración del Pacto de Estabilidad Gobierno-Industria Farmacéutica 2001-2004*. *Globalización, Competencia y Competitividad* 2009; 3(1):88-103
- Real Decreto Ley 5/2000, de 23 de junio, de medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público de racionalización del uso de medicamentos. BOE número 151, de 24 de junio: 22438-22440
- Jordi i González, Ramon. *Aportació a la història de la farmàcia catalana (1285-1997)*. 1a edició. Barcelona: Editorial Fundació Uriach 1838, 1997. 877p.
- Parrilla Valero, Fernando. *La farmàcia a Catalunya durant el franquisme*. *Circ. Farm.* 2024; 81(2): 34-44.
- Máñez, Lluís. *Sociedad de dependientes de farmacia de Valencia. Un siglo de Historia*. 1a edició. Valencia. Asociación Profesional de Técnicos Auxiliares de Farmacia de Valencia y Provincia, 2009. 398p.
- Plà Poblador, Ramón. *Area 2: Formación y funciones del auxiliar de farmacia*. En: *manuall.tif*. Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària, 2023. 30p [Accés el 11/12/2023]. Disponible a: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/auxiliares/area2.pdf>
- Llei Orgànica 1/1990, de 3 d'octubre, d'Ordenació General del Sistema Educatiu. BOE número 238, de 4 d'octubre: 28.927-28.942
- Reial Decret 547/1995, de 7 d'abril, pel qual s'estableix el títol Tècnic en Farmàcia i els corresponents ensenyaments mínims. BOE número 133, de 5 de juny: 16.526-16.544
- Reial Decret 559/1995, de 7 d'abril, pel qual s'estableix el currículum del cicle formatiu de grau mig corresponent al títol de Tècnic en Farmàcia. BOE número 134, de 6 de juny: 16.603-16.607
- Reial Decret 777/1998, de 30 d'abril, pel qual es desenvolupen determinats aspectes de l'ordenació de la formació professional en l'àmbit del sistema educatiu. BOE número 110, de 8 de maig: 15.389-15.460
- Contreras Molina, María del Carmen. *Estudios universitarios de Farmacia: Siglos XIX-XX*. [tesis doctoral]. Universidad de Granada. Granada, 1998. 1026p.
- Granda, Enrique. *Nuevo Grado de Farmacia. Fin de la transición*. *Farmacia Profesional*, 2008;22(10):8-13
- Trigo, MM; García-López, JA; García-López, MA. *La información de medicamentos y las revistas profesionales farmacéuticas*. *Ars Pharmaceutica* 1995; 36(1):131-141
- Pichel, José. *El año en que Barcelona perdió la EMA por primera vez por Felipe González*. *Diario El español*. Publicat el 21 de novembre de 1993 [accés el 11/12/2023]. Disponible a: https://www.elespanol.com/ciencia/20171121/263724528_0.html
- Antoñanzas, Fernando; Rodríguez, Roberto; Sacristán, José Antonio; Illa, Rafael. *Los medicamentos en la Unión Europea: el tandem comercio-salud*. *Gac Sanit.* 2005;19(2):151-67
- Espin-Balbino, Jaime. *El sector Farmacéutico y los medicamentos en la Unión Europea. Una aproximación a los retos actuales*. 1a edició. Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública, 2004. 81p
- San Miguel, Fernando. *El mercado del medicamento en España: exploración del sector*. Colección "Informes y estudios" número 6. Institución Futuro. 1a edició. Gorráiz (Navarra). ONA. Industria Gráfica SA, 2004. 60p.
- Muñoz Escudero, Inés. *El sector Farmacéutico: La distribución farmacéutica en España y en Europa [Trabajo fin de grado]*. Grado de Economía. Universidad de Valladolid. Valladolid, 2019. 41p.
- Bruque Cámara, Sebastián; Vargas Sánchez, Alfonso; Hernández Ortiz, María Jesús; Moyano Fuentes, José. *Caracterización competitiva del sector de distribución farmacéutica. Especial referencia al subsector cooperativo*. *Revesco. Revista de Estudios Cooperativos*. 2002;76: 27-50
- Martín-Calero, MJ; de la Matta-Martín, MJ; Ferrer I. *Evolución de la farmacia comunitaria asistencial en España. De la Atención Farmacéutica a los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales*. *Rev Esp Cien Farm.* 2022;3(1):90-106
- Salvador Duran, Josep Monterde. *La farmàcia hospitalària al segle XX a Catalunya i Balears*. *Annals de Medicina* 2000; 83: 193-195.
- Quesada, Victor. *Histórico de oferta de plazas de formación sanitaria especializada*. *Revista Casi Médicos.com*. Publicat l'1 d'agost de 2021. [Accés el 13/12/2023]. Disponible a: <https://www.casimedicos.com/historico-de-oferta-de-plazas-de-formacion-sanitaria-especializada/>
- Aza Pascual-Salcedo, Mercedes. *El papel del Farmacéutico de atención primaria en el sistema sanitario [Discurso]*. Acadèmia de Farmàcia Reino de Aragón. Zaragoza, 2021.66p.
- Mateos Páez, Lina; Ferreiro Almeda, Ricardo. *Evolución de EFG. Políticas sanitarias*. *Farmacia Profesional* 2002; 16(4):69-75.

Pere Joan Girona i Trius (VILAFRANCA DEL PENEDÈS, 1877 – BARCELONA, 1952)

EL PERSONATGE

Fill de Ramon Girona Capellades (1827-1888) i de Maria del Remei Trius Rodó, família benestant. Dos germans seus obtingueren el títol de metge. Ell, va obtenir el títol de batxiller (1891-1892) a l'Institut de Tarragona. De jove ja mostrà un gran interès per l'estudi. Es va casar amb la seva cosina Josefa Almirall i el matrimoni tingué nou fills. Seguint la tradició familiar, s'integrà al moviment catalanista vilafranquí – Centre Catalanista de Vilafranca.

EL FARMACÈUTIC

Va cursar els estudis de Dret a Barcelona (1892-1896) i en acabar, inicià els de Farmàcia (1898-1902), obtenint el doctorat el 1911.

Malgrat els estudis ja realitzats, encara volia seguir formant-se i començà (1910) els estudis de pèrit agrònom a la Granja Experimental de Barcelona, on en acabar, exercí de professor. El 1912, la Granja es convertí en l'Escola Superior d'Agricultura de la qual Manuel Raventós, director, el contractà com a professor. Pere Joan va impartir les assignatures d'economia, legislació rural i comptabilitat agrícola i cursos d'especialització de "Degustació de vins i licors". Coincidiren en aquesta activitat els coneixements adquirits en la seva àmplia formació. Arran de l'affaire Dwelshauvers fou acomiadat, després readmès i finalment, el 1939 fou depurat.

LA INNOVACIÓ

En la biografia científica de Girona, destaca la seva contribució al desenvolupament de l'Enologia a Catalunya. L'any 1907 començà a col·laborar i passà a dirigir, més tard, la Col·lecció Ampelografia Espanyola, adscrita a la Càtedra Agrícola Pere Grau dels Estudis Universitaris Catalans, sota el mecenatge del comte de Lavern. Aquest centre, situat en una finca del Masnou va reunir unes 90 varietats de vinya catalanes catalogades. L'any 1908 ingressà com a soci a l'Institut Agrícola Català de Sant Isidre (IACS) on fou director de la Revista i del Calendari



del Pagès. També fou membre de la Federació Agrícola Catalana Balear, impulsada pel marquès de Camps, de la que en fou vicepresident. Finalment, ingressà a la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona amb la lectura del discurs "La invasió filoxèrica en España". Així mateix, fou nomenat vocal de la Subcomissió d'Ensenyament Agrícola del Consell de Cultura de la Generalitat de Catalunya. Entre els anys 1933 i 1935 fou director de l'Escola Superior d'Agricultura i de l'Escola Mitjana d'Agricultura de Caldes.

Fou autor d'una trentena de publicacions de caràcter científic, traduccions i publicacions literàries (Proses frívols, El meu amic Modest i "Records d'Estudi"). ■

PER SABER-NE MÉS

Baltà Moner, J. (2020) *Personatges de la Ciència i la Tecnologia al Penedès. Segles XVIII-XXI*. David Jou Edit. Heretat Baltà de Cela. Vilafranca del Penedès.

Sancho París, D. (2014). "Pere Joan Girona Trius (1877-1952). Notes biogràfiques" a Sancho París (Ed.) *El món de la viticultura, els vins, caves i aiguardents al Penedès històric i al Camp de Tarragona. Actes del V Seminari d'Història del Penedès*. IEP. Vilafranca, 2014, pp.235-243

Francesc Sastre Marquès (VERGES, 1865 - BARCELONA, 1937)

EL PERSONATGE

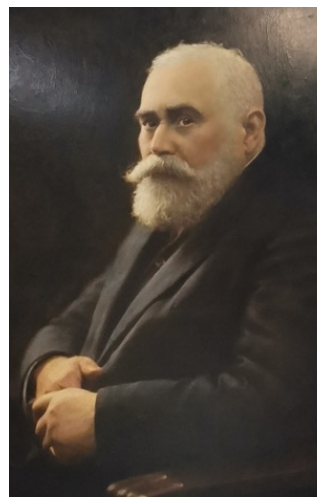
Francesc Sastre i Marquès va néixer el 1865 a Verges (Girona) i morí el 1937 a Barcelona. El seu pare fou Tomàs Sastre i la seva mare, Maria Marquès. Va casar amb Dolors Lafarga Nadal i el matrimoni tingué vuit fills. Família benestant, interessada per les arts i la cultura com ho demostra l'encàrrec fet a Puig i Cadafalch per dissenyar una residència d'estiueig a Sarrià pels mateixos anys en què va reformar l'oficina de farmàcia del seu oncle. Aquesta finca, actualment al carrer del Cardenal Vives i Tutó (Sarrià, Barcelona), l'any 1931 fou ampliada i avui catalogada com a bé cultural d'interès local.

EL FARMACÈUTIC

Va rebre el títol de llicenciat en Farmàcia l'octubre de 1888 i un any més tard, el de doctor per la Universidad de Madrid. La seva tesi doctoral va versar sobre la «Història farmacològica del curare» (Imp. 'La Conda'. 1891). Exercí la professió fins a l'any 1936. Francesc, va heretar l'oficina del seu oncle Ramon Marquès i Mata que morí sense tenir fills. Fundada el 1856, Francesc la va reformar (1905) a l'estil modernista. L'oficina disposava d'un laboratori annex (c/ Cadena). Com a curiositat, cal comentar que el fanal de ferro forjat i vidre (element emblemàtic del local) que estava situat a la cantonada dels carrers Hospital i Cadena, avui es troba al Museu d'Història de Barcelona (MUHBA). Aquesta oficina es va veure afectada arran de l'obertura de la Rambla del Raval. Va estar preocupat per la defensa d'interessos de la professió i el 1899 fou elegit comptador de la Junta de l'antic Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. Així mateix, fou sotsdelegat de Farmàcia de Barcelona.

LA INNOVACIÓ

Francesc va destacar pel caràcter innovador de les seves nombroses preparacions. D'entre elles, podem destacar: el sucre Sastre-Marquès (vermifug), la Limonesia (semblant a la sal de fruta Eno, però addicionada primerament de piramidon i després de paracetamol),



Magnèsia Sastre-Marquès (laxant), Tos Libi (xarop contra la tos), Supos-Libi (supositori amb antibiòtic, essències i fins i tot un barbitúric), Libigrip (càpsules pels símptomes de la grip), Graniagar (laxant) i Peroxines (desinfectant en sobres que calia dissoldre en aigua). També elaborava una tintura per a cabells («Anilina del doctor Sastre Marquès»). Pel seu caràcter més comercial, algunes d'aquestes preparacions foren registrades a l'Oficina de Patents i Marques. Destaquen la patent del "Vino preparado con ostras" (1893) (conjunta amb el seu oncle), Vinostris (1909) o la Pomada Kinder (1913).

Va fer una important publicitat dels productes que dispensava tots ells «*de inmejorable preparación, precio reducido y elegancia en los embalajes*». Així mateix, durant els anys de fi de segle, va publicar una secció amb caràcter mensual a «La Farmacia Española» titulada Revista Comercial, en la que informava del mercat de productes farmacèutics i afins. ■

PER SABER-NE MÉS

Roldán-Guerrero R. *Diccionario biográfico y bibliográfico de autores farmacéuticos españoles*. Madrid: Imp. del P.H.O.E., 1975. Vol 4. p. 498.



cofb.org



cofb.org