



Publicació científica del
Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

Circular

FARMACÈUTICA

Vol. 82 / Núm. 3 TERCER QUADRIMESTRE 2024



Foto: Isabel Espinosa

ANÀLISIS CLÍNQUES

**Individualització del maneig
de fàrmacs mitjançant
la implantació d'eines
farmacogenòmiques:
present i futur**

Pàgina 4

CASOS CLÍNICS

**Epilèpsia
farmacoresistent
en lactant de
5 mesos**

Pàgina 11

RECERCA

**Fonts d'informació
valuoses per a
professionals
de la salut**

Pàgina 23

Circular82-3Sumari

Editorial

M. Rosa Ballester

3

Anàlisis Clíniques

Individualització del maneig de fàrmacs mitjançant la implantació d'eines farmacogenòmiques: present i futur

Fernando Marqués-García

4

Casos Clínics

Epilèpsia farmacoresistent en lactant de 5 mesos

Cristian Chaguaceda, Mireia Ruiz

11

Dermofarmàcia i productes sanitaris

Ectoïna, citroprotector de l'estrès microbià per a la cura de la pell

Eulàlia Mateu Martínez

16

Investigació i recerca

Fonts d'informació valuoses per a professionals de la salut

Silvia Ribas Rubio

23

Plantes Medicinals

Reishi, un fong de tradició medicinal mil·lenària

María José Alonso Osorio

28

Salut Pública

La farmàcia a Catalunya a començaments del segle XXI: 2000-2023

Fernando Parrilla Valero

34

Farmacèutics innovadors

Manuela Castillo Cofiño i Gonçal Formiguera Soler

46

Índex d'autors i matèries

47



47

Vol. 82, núm. 3. Setembre - Desembre 2024

Directora i Directora Científica:

M. Rosa Ballester Verneda.

Comitè editorial: Oscar Llansó Sánchez, Cristina Morales Navajas, Xavier Tejedor Ganduxé, Cristina Casajuana Kögel, Lorena Rivera Ortega i David Conde Estévez.

Coordinació editorial: Cristina Rodríguez Caba.

Secretària del Comitè editorial: Marta Palau Morales.

Revisió: Susana Redondo Capafons, Elisabeth Ardévol Ferrer, Josep Allué Creus i Carmen Lacasa Díaz.

Correcció lingüística: Natàlia Reynoso Renzi.

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

Disseny i maquetació:

El Metropost, S.L. www.elmetropost.com.

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

Dipòsit legal: GI 97-1960 ISSN 0009-7314

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

Editorial

M. Rosa Ballester

Benvolgudes lectores, benvolguts lectors

Ens complau presentar un nou número de la nostra revista, un espai de trobada per a la recerca i la reflexió científica en l'àmbit de la farmàcia, que es reivindica com una disciplina plural, capaç de donar resposta a reptes de salut des de diversos vessants professionals i científics.

Aquest número recull treballs que comparteixen un denominador comú: la vocació de millorar la salut de les persones mitjançant el coneixement rigorós, l'evidència i l'abordatge integral del procés salut-malaltia.

Hi trobareu un article molt actual que explica el gran potencial que té la farmacogenòmica en la personalització dels tractaments segons el perfil genètic, augmentant l'eficàcia i seguretat dels fàrmacs i reduint la despesa sanitària. Un dels àmbits on la seva implantació té molt futur és el de l'Atenció Primària, ja que permetria personalitzar els tractaments des del primer nivell assistencial, millorant la seguretat i eficàcia dels fàrmacs, prevenint efectes adversos i optimitzant recursos. Això facilitaria una medicina preventiva i de precisió més accessible i eficient.

A la secció de casos clínics, publiquem un article on queda palesa la importància de l'atenció multidisciplinària en casos complexos com el d'una lactant de 5 mesos amb antecedents d'epilèpsia refractària des dels 3 mesos de vida, que es va resoldre gràcies a la integració de les disciplines de genètica, farmàcia i nutrició.

En l'àmbit de la dermofarmàcia, volem recordar el paper de la farmàcia comunitària en la prevenció i el consell dermatològic. En aquest número destaquem la Ectoïna, una molècula natural amb propietats hidratants, antioxidants, calmants i antiinflamatories que protegeix la pell davant l'estrès ambiental, reforça la funció de barrera, redueix irritacions i inflamació i preveu el fotoenvelliment. Aquest actiu té aplicacions en dermatitis i podria ser coadjuvant en fotoprotecció i tractaments despigmentants.

També publiquem un valuós article en l'àmbit de la recerca perquè ofereix eines i recursos molt útils per a fer cerques bibliogràfiques en fonts de qualitat que permeten millorar l'atenció al pacient i gestionar medicaments de forma eficaç i basada en l'evidència. Dominar les cerques a Medline amb MeSH i estratègies avançades de cerca optimitza l'accés a informació rellevant.

I dins la secció de salut pública, podeu llegir l'últim número d'una interessant trilogia, dedicada a explicar l'evolució d'aquesta disciplina i que va començar el primer número en una de les èpoques més fosques de la nostra història.

Com sempre, esperem que gaudiu de la lectura. ■

Individualització del maneig de fàrmacs mitjançant la implantació d'eines farmacogenòmiques: present i futur

Fernando Marqués-García

Servei d'Anàlisis Clíniques i Bioquímica Clínica, Laboratori Clínic de la Metropolitana Nord (LCMN), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Espanya.

Paraules clau:

Farmacogenòmica
Medicina de precisió
Atenció primària

INTRODUCCIÓ

Els importants avenços realitzats en els darrers anys en el camp de la genètica i la genòmica han obert la porta a coneixements i tècniques amb un gran potencial de millorar el diagnòstic i tractament de les malalties, donant pas al concepte de medicina personalitzada i de precisió. Pel que fa al tractament farmacològic, aquests coneixements prometen donar un important impuls a la individualització de la farmacoteràpia, a través d'eines farmacogenòmiques. *Primum non nocere*, predecessor del concepte de seguretat del pacient, va assolir un auge notable a partir de la publicació "To err is human: building a safer health system" de l'Institut Americà de Medicina l'any 2000¹. Aquest principi és especialment important en les pautes farmacològiques, moltes de les quals tendeixen a una polifarmàcia, augmentant la quantitat de fàrmacs prescrits amb increment de la probabilitat d'esdeveniments adversos i/o disminució de l'adherència. Les reaccions adverses a fàrmacs són responsables d'una part considerable de la morbiditat i mortalitat, així com d'un percentatge notable de la despesa sanitària. Un estudi a Regne Unit suggereix que 1 de cada 15 ingressos en hospitals es deu a reaccions adverses a fàrmacs, mentre que una anàlisi feta als Estats

Units mostra que uns 2,2 milions de nord-americans hospitalitzats cada any pateixen reaccions adverses a fàrmacs, encara que aquests hagin estat prescrits i administrats adequadament². En una metaanàlisi de l'any 2009 en què es van incloure 22 estudis europeus, asiàtics i americans, s'eleva aquest percentatge fins al 16%³. Si traslladem els resultats d'aquest estudi sobre reaccions adverses a fàrmacs en pacients hospitalitzats a Espanya, una publicació de l'any 2012 quantifica el nombre d'efectes adversos, únicament en pacients hospitalitzats, en un 14,7%⁴. Dades de l'any 2021 en població dels Estats Units⁵, estimen el nombre de morts anuals degudes a errors en la medicació en 7.000-9.000 pacients, amb un cost estimat de 40 bilions de dòlars a l'any. S'inclouen aquells esdeveniments no desitjats, associats a la prescripció farmacològica que no desencadenen un òbit. Una reducció significativa d'aquestes xifres seria sens dubte notable, tant en termes de qualitat de vida com en termes econòmics per als sistemes sanitaris (reducció d'estades hospitalàries, tractament dels efectes adversos, etc.).

Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) només el 25% de les malalties es tracten adequadament. D'altra banda, malgrat un diagnòstic i terapèutica suposa-

dament encertada, una mica més d'un terç de pacients no respon adequadament al tractament farmacològic. En uns casos la terapèutica no és prou eficaç, en d'altres apareixen efectes adversos i, algunes vegades, ambdós problemes es donen simultàniament. En el grup de les malalties psiquiàtriques, com l'esquizofrènia o la depressió, es presenten nivells d'ineficàcia terapèutica d'aproximadament el 40%. Generalment, aquest conjunt de fàrmacs no s'administren sols, sinó en combinació amb altres fàrmacs destinats al tractament de patologies concomitants, generant-se un entorn de polifarmàcia. Els professionals dels sistemes de salut han reconegut la polifarmàcia com un punt que està augmentant la seva importància en els últims anys, sobretot associat a població anciana i malalts crònics⁶. Un estudi realitzat als Estats Units estima que aproximadament un 22% dels adults entre 40-79 anys estan prenent 5 o més fàrmacs de forma concomitant⁷. La polifarmàcia no solament representa un problema a nivell d'efectes adversos a fàrmacs o disminució de la resposta a aquests, sinó que també provoca un increment en els costos sanitaris associat a escala de costos directes de fàrmacs com indirectes, derivats dels efectes no desitjats. Mentre sigui necessari l'ús de múltiples fàrmacs per al tractament dels pacients, cal identificar i desenvolupar estratègies encaminades a mitigar els efectes no desitjats de la polifarmàcia⁸.

La variació farmacològica individual és un fenomen complex i multifactorial que resulta d'una combinació de múltiples factors⁹, com ara:

Factors genètics: Presència de diferents variants genètiques en els gens relacionats amb els processos farmacocinètics i farmacodinàmics.

Interaccions fàrmac-fàrmac: L'ús concomitant de múltiples fàrmacs (condició de polifarmàcia) pot resul-

tar en interaccions que afectin els processos d'absorció, distribució, metabolisme i excreció.

Estat: Els diferents grups d'edat han de tenir respostes diferents dels fàrmacs a causa del diferent estatus fisiològic de cadascun d'ells, com poden ser els canvis en la funció renal o hepàtica, així com en la composició corporal.

Estat fisiopatològic: Pacients que presenten determinades malalties poden presentar una resposta als fàrmacs diferent, com reducció del metabolisme (per alteracions hepàtiques) o reducció de l'aclariment (per alteracions renals).

Microbiota intestinal: Aquests microorganismes representen la primera barrera de pas del fàrmac. Així, diferències en la composició de les espècies d'aquesta microbiota poden afectar la quantitat de fàrmac disponible per ser absorbit.

Estil de vida: Factors com la dieta, l'exercici físic o el consum d'alcohol poden afectar la resposta a fàrmacs modificant les vies de metabolització i eliminació d'aquests.

Gènere: La diferent composició corporal, així les diferències hormonals entre homes i dones, fan que es produeixin diferències pel que fa a metabolisme i aclariment dels fàrmacs.

Factors ambientals: L'exposició a toxines o contaminants pot afectar el metabolisme dels fàrmacs.

Aquest conjunt de factors marca una resposta diferent de cada pacient al mateix tractament, fent-se necessària la individualització de la pauta prescrita. La medicina personalitzada ofereix nous enfocaments orientats a aquest maneig diferencial per a cada tipus de pacient. L'estudi dels polimorfismes presents en els farmacògens representa una pedra angular sobre la qual s'assenta la medicina personalitzada, complint les 4Ps: personalitzada, preventiva, predictiva i participativa. El desenvolupament continuat de bio-

Les reaccions
adverses
a fàrmacs són
responsables d'una
part considerable
de la morbiditat i
mortalitat, així com
d'un percentatge
notable de la
despesa sanitària.

marcadors farmacogenòmics i la seva implantació gradual en els sistemes de salut es presenta com una eina important per reduir els efectes adversos a fàrmacs en diferents escenaris, entre ells el de la polifarmàcia. L'increment de la capacitat de generació d'informació i els resultats genòmics proporcionats per les noves plataformes analítiques disponibles afavoreix el fet de disposar d'una informació més completa, cosa que permet una millor valoració i maneig dels fàrmacs prescrits.

Dels diferents factors que afecten el maneig dels fàrmacs en l'economia sistèmica, en aquesta revisió ens hem centrat en el paper que juga la genètica en relació amb el maneig dels fàrmacs (farmacogenòmica), així com les perspectives d'aquesta disciplina en els entorns sanitaris.

FONAMENTS DE FARMACOGENÒMICA

La medicina personalitzada i de precisió ofereix nous enfocaments orientats a un maneig individualitzat per a cada tipus de pacient. Dins d'aquest grup, la farmacogenòmica és un puntal fonamental per al desenvolupament d'aquestes estratègies de medicina personalitzada i de precisió.

La primera vegada que es va descriure una relació entre factors del metabolisme i factors genètics la va realitzar Garrol el 1902. Però no és fins a l'any 1957, quan Motulsky descriu la relació entre la genètica i les reaccions metabòliques relacionades amb els fàrmacs. Dos anys més tard, Vogel encunya el terme de "farmacogenètica" per referir-se a aquesta associació gen-fàrmac. Des d'enguany fins a l'era postgenòmica, la farmacogenòmica es desenvolupa molt lentament. La farmacogenòmica és considerada com a la primera aplicació de les dades obtingudes un cop finalitzada la seqüenciació del genoma humà. Així, a partir de l'any 2000 la farmacogenòmica pateix un ressorgiment i comencen a generar-se consorcis de treball que tracten de recopilar tot el coneixement disponible en aquest camp, com el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) americà i la Dutch Pharmacogenomics Working Group (DPWG) holandesa. D'altra banda, es troben les agències reguladores, com ara la Food and Drugs Administration (FDA) o la European Medicines Agency (EMA) que, cada vegada més, inclouen recomanacions d'estudis farmacogenòmics en diversos fàrmacs. La FDA té més de 450 relacions fàrmac-farmacogen disponibles en l'actualitat.

Actualment, la farmacogenòmica representa una eina infrautilitzada, que es preveu aproximadament que per a l'any 2030 estigui implantada de ple en tots els processos de maneig farmacològic dels sistemes sanitaris¹⁰. El National Cancer Institute defineix la farmacogenòmica com: "l'estudi de com els gens d'un individu afecten la resposta a fàrmacs, així es tracta de conèixer amb antelació quin és el millor fàrmac o quina és la millor dosi d'un fàrmac per a cada individu".

Aquesta disciplina estudia l'efecte

de les variacions genètiques en relació amb la capacitat d'una persona per transportar, metabolitzar i processar els fàrmacs (farmacocinètica), així com la seva relació amb els efectes farmacològics que produeixen els medicaments (farmacodinàmia). Els individus portadors de certes variants genètiques responen de manera diferent als medicaments prescrits, això ens permet segregar un grup de pacients en subgrups homogenis, en funció de la seva capacitat de maneig del fàrmac. Una prescripció amb una dosi i posologia adequada per a un individu pot no ser eficaç o fins i tot causar efectes adversos greus en un altre. Des de l'administració d'un fàrmac fins a la seva eliminació es desenvolupen una sèrie de processos que es poden resumir en 5 etapes fonamentals: absorció, distribució, acció en teixits diana, metabolisme i excreció (Cicle ADME). Els processos de maneig de fàrmacs estan mediat per proteïnes, els gens codificants de les quals (farmacogens) porten polimorfismes que afecten la seva funcionalitat i contribueixen a la diferent resposta farmacològica. Aquests gens no són essencials per a la vida i, per això, s'observa que la població general acumula moltes variants modificadores de la funció. L'efecte d'aquestes variants només es posa de manifest quan l'individu rep un determinat tractament. Els farmacogens els podem agrupar en funció de la via en la qual participen les proteïnes que generen: farmacocinètica i farmacodinàmia. La farmacocinètica és la via per la qual el cos maneja el fàrmac. Hi tenim fonamentalment transportadors i metabolitzadors (de fase I o citocrom P450 i de fase II). La farmacodinàmia és la via per la qual el fàrmac exerceix el seu efecte en el teixit diana. En aquest grup s'inclouen canals iònics, enzims, certs transportadors i receptors.

De manera clàssica, la respos-

ta a un tractament farmacològic per a un grup de pacients s'ha vist com una distribució uniforme, en la qual hi ha un grup de pacients amb una resposta més o menys apropiada i dos extrems minoritaris. En aquests extrems es troben pacients amb una resposta mínima, és a dir falta de resposta i pacients amb una resposta excessiva, és a dir, amb potencial desenvolupament de toxicitat a fàrmacs. La introducció de l'estudi genètic, ens permet veure com els pacients s'agrupen en subpoblacions amb diferent nivell de resposta als tractaments farmacològics. Així, podem trobar-nos amb individus metabolitzadors lents, intermedis, eficients o ràpids/ultraràpids. Cadascun d'aquests grups es beneficiarà de dosis o tipus de fàrmac d'una manera més individualitzada. Així els metabolitzadors eficients assoliran el rang terapèutic amb dosis estàndard, en canvi, els metabolitzadors lents sobrepassaran el valor màxim d'aquest rang (risc de toxicitat) i els metabolitzadors ultraràpids no arribaran a aquest rang (risc de no resposta).

Els programes d'implementació estatunidencs refereixen que més del 90% dels individus són portadors de variants genètiques clínicament rellevants en els principals farmacogens, descrits en guies de pràctica clínica¹¹. Centrant-nos només en els gens que participen en la metabolització, s'ha descrit que més del 90% dels pacients presenten almenys un polimorfisme en aquests gens que influirà en la seva capacitat de resposta als tractaments farmacològics (12). A causa d'aquesta diferència, dos pacients poden prendre el mateix fàrmac i dosis amb respostes molt diferents: un assoleix objectius terapèutics i un altre no. Com a exemple, la proteïna CYP2D6 és una via utilitzada aproximadament pel 25% dels fàrmacs prescrits. El 35% dels pacients porten un polimorfisme no funcionant en CYP2D6.

En resum, la farmacogenòmica se centra en la recerca del fàrmac i en la consecució de la dosi del mateix més adequats per a cada pacient.

IMPACTE DE LA FARMACOGENÒMICA

La farmacogenòmica presenta un alt impacte com a estratègia de medicina personalitzada. Així, una revisió de l'any 2020, la situa com una de les vies que transformaran les cures en salut per a l'any 2030, dins del marc de la medicina de precisió, a través de la millora de l'eficàcia del tractament farmacològic¹⁰. La farmacogenòmica com a estratègia de medicina personalitzada i de precisió ofereix els avantatges següents:

- Millora de l'eficàcia del tractament farmacològic: De manera general, només un 50-60% dels pacients obtenen benefici del tractament prescrit. El metge prescriptor es veu obligat a modificar el tractament seguint un procés d'assaig-error; mentrestant, la malaltia progressa i els pacients continuen patint els seus símptomes¹³.
- Reducció de les reaccions adverses a fàrmacs: Estudis epidemiològics en diferents àmbits assistencials han constatat que els fàrmacs constitueixen la primera causa d'esdeveniments adversos en l'assistència sanitària. Diverses publicacions han estimat que l'aplicació sistemàtica de la farmacogenòmica permetria reduir els esdeveniments adversos entre un 10 i un 25% en la població general^{13, 14}.
- Millora l'adherència i el compliment terapèutic: Aproximadament la meitat dels pacients prenen el seu tractament prescrit d'acord amb les instruccions rebudes. La falta d'adherència al tractament és més freqüent en certs grups de pacients, per exemple, aquells amb patologies cròniques o polimedicats. Els

pacients que segueixen un règim de dosificació basat en recomanacions farmacogenòmiques presenten un grau d'adherència més gran als seus tractaments¹⁵.

- Presenta bona relació cost-benefici i redueix la despesa: Més del 80% dels estudis d'avaluació econòmica de diferents proves farmacogenòmiques mostren que tenen una bona relació cost-benefici¹⁶. Elliot et al.¹⁷ van realitzar un estudi aleatoritzat en el qual prescriuen la pauta farmacològica a l'alta dels pacients sobre la base de dos braços. D'una banda, un grup de pacients es va tractar partint dels protocols de prescripció habituals, mentre en un segon grup es va fixar la seva prescripció farmacològica d'acord amb un panell de 6 farmacogens. El grup del qual la prescripció es dirigia pel panell farmacogenètic va prestar una reducció del 50% en el nombre de visites a urgències i de reingressos. En un altre estudi destacable, Cartejoso L et al.¹⁸ només analitzant el cost derivat de les neutropènies associades al tractament amb fluoropirimidines van demostrar que, si només es detecten 2 pacients portadors d'algun polimorfisme que redueix l'activitat de DPD entre 1000 pacients estudiats, l'estudi de polimorfismes de DPYD abans d'instaurar el tractament amb fluoropirimidines és rendible. Conclusions similars obtenen grups italians¹⁹ i holandesos²⁰. Vebelen et al.²¹ van realitzar una revisió sistemàtica de 44 avaluacions econòmiques en el camp de la farmacogenòmica demostrant l'alt impacte cost-efectiu en comparació amb estratègies convencionals.

CONCEPTE DE POLIFARMÀCIA

El pacient que acudeix als sistemes sanitaris és un pacient cada vegada més complex que requereix

un nombre creixent de tractaments. Això té com a conseqüència un increment cada vegada més gran de la prescripció de fàrmacs. En aquest context d'increment progressiu de la prescripció es pot desenvolupar el fenomen de "cascada terapèutica". En ella un fàrmac prescrit genera un efecte advers i per reduir aquest efecte no desitjat es prescriu un altre fàrmac que potencia l'efecte advers del primer o en genera un de nou, per la qual cosa es prescriu un tercer fàrmac.

Aquest increment progressiu en la prescripció de fàrmacs desencadena en el pacient un problema potencialment important de salut, conegut com a polifarmàcia. Dades obtingudes en població dels Estats Units d'Amèrica estimen que aproximadament el 22% dels adults entre 40 i 79 anys estan prenent 5 o més fàrmacs concomitantment⁷. Aquesta dada reflecteix l'elevada incidència de la polifarmàcia en els sistemes sanitaris.

En general, hi ha dues definicions utilitzades pel terme polifarmàcia, en funció dels criteris de l'estudi seleccionat. Una definició es basa únicament en el nombre de medicaments presos per un individu, i és denominada com a "definició quantitativa". Aquesta no té en compte els efectes adversos que apareixen amb l'ús excessiu de fàrmacs, ni estableix una quantitat de fàrmacs mínima per classificar l'estat del pacient com a polifarmàcia. Hajjar et al. van analitzar 21 estudis de polifarmàcia i van comprovar que no hi havia consens sobre el número de medicaments utilitzats per definir el terme, amb un rang de 2 a 9 medicaments per persona i dia²². Aquesta definició de polifarmàcia es complica encara més si considerem un marc temporal per a la seva definició (per exemple, el nombre de medicaments que es prenen per dia, per mes, etc.). La polifarmàcia també pot referir-se a l'administració de

Els individus portadors de certes variants genètiques responen de manera diferent als medicaments prescrits, això ens permet segregar un grup de pacients en subgrups homogenis, en funció de la seva capacitat de maneig del fàrmac.

més medicaments dels clínicament necessaris²². Aquesta és una definició funcional que separa "innecessari" o "excessiu" de la polifarmàcia "necessària", i posa l'accent en l'ús inadequat de medicaments. Utilitzant aquesta definició, Lipton et al. van demostrar que el 60% dels pacients en el seu estudi estaven prenent medicaments que eren subòptims per la seva condició clínica o hi havia manca d'una indicació en conjunt²³.

A més, el 16% de les persones en aquest estudi presentaven fàrmacs duplicats en la seva llista de medicaments prescrits. Independentment de la definició escollida, la polifarmàcia és una condició iatrogènica que causa dany als pacients i suposa un sobre cost per als Sistemes de Salut.

Sempre que sigui possible s'ha de tractar d'evitar o disminuir la polifarmàcia, però mentre l'ús de múltiples fàrmacs sigui necessari per al tractament dels pacients cal identificar i desenvolupar estratègies encaminades a mitigar els efectes no desitjats de la polifarmàcia. En aquest sentit, la farmacogenòmica es presenta com una important eina per tractar d'ajustar els fàrmacs i així evitar efectes no desitjats derivats d'aquests. A més, ens pot permetre decidir quins fàrmacs són els més adequats per al pacient o quins eliminar, contribuint d'aquesta última manera als processos de desprescripció.

PROCÉS DE FENOCONVERSIÓ

La informació farmacogenòmica aporta un valor afegit per a l'adequat maneig dels fàrmacs. Però si aquesta informació la completem amb les dades ambientals en què es troba el pacient, l'obtenció del fenotip metabolitzador serà més precisa. Així, la modulació del genotip metabolitza-

dor a escala fenotípica per l'efecte ambiental es descriu com a fenoconversió²⁴. La fenoconversió pot ser deguda a l'ús de medicació concomitant^{25,26}, comorbiditats²⁶ o altres factors ambientals^{27, 28}.

En el grup de fàrmacs antidepressius, Gloor et al.²⁹ han estudiat les discrepàncies entre el genotip metabolitzador i el fenotip metabolitzador determinat en els sis citocroms hepàtics més importants (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4). Per a tots els citocroms estudiats, els autors van observar una important taxa de fenoconversió, afectant entre un 33% i un 65% dels pacients, així com una reducció global significativa (p<1E-06) en les activitats enzimàtiques no previstes dels citocroms CYP2D6, CYP2C9 i CYP2C19, en comparació amb la població general. En aquest estudi s'observa l'avantatge de disposar del fenotipat metabolitzador del pacient enfront de només disposar de la informació genotípica. Un desajust genotip-fenotip podria tenir conseqüències significatives en entorns clínics i pot provocar un tractament subòptim dels pacients, la qual cosa s'agreuja en pacients polimedicats. La fenoconversió podria explicar alguns dels resultats contradictoris dels estudis farmacogenètics i les dificultats amb la replicació dels resultats informats.

IMPLEMENTACIÓ DE LA FARMACOGENÒMICA

Per garantir l'èxit de la farmacogenòmica no només és necessari incrementar l'evidència científica disponible sobre les relacions entre un determinat fàrmac i un farmacogen o un grup d'ells, sinó també és necessari traslladar aquest coneixement i desenvolupar models d'implementació de la mateixa en la pràctica diària. Els resultats de les proves

Taula 1. Exemples de relacions Fàrmac-Farmacogen dins dels principals grups farmacocinètics.

Grup	Farmacogen	Fàrmacs principals
Metabolitzadors de fase I	CYP3A5	Tacrolímús
	CYP2D6	Psicoactius
	CYP2C9	Anticoagulants, antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)
	CYP2C19	Clopidogrel, inhibidors de la bomba de protons, voriconazole
Metabolitzadors de fase II	UGT	Irinotecan, atazanavir
	TPMT	Tiopurines
Transportadors	SLC01B1	Estatines

CTP: Citocrom P450, TPMT: Tiopurina metil transferasa, SLC0: Transportador d'anions orgànics.

farmacogenòmiques s'han de prendre com qualsevol resultat analític, no interpretant-se de forma aïllada, sinó que integrant-los en el conjunt de la informació clínica del pacient. Actualment, hi ha un augment progressiu de projectes que tracten d'implantar la farmacogenòmica en la pràctica assistencial. Un d'ells és l'assaig clínic Testing for Preventing Adverse Drug REactions (PREPARE). Aquest estudi és de tipus multicèntric, obert, controlat i aleatoritzat encaminat a investigar l'aplicació de la farmacogenòmica de manera preventiva per evitar l'aparició d'efectes adversos³⁰. Utilitzen un panell de 12 gens en 18 hospitals, 9 centres d'atenció primària i 28 farmàcies comunitàries de 7 països europeus, incloent-hi un total de 7000 pacients. En aquest estudi es conclou que guiar el tractament d'acord amb aquest panell de gens redueix notablement la toxicitat als fàrmacs incrementant la seguretat del pacient. A l'estat espanyol s'ha desenvolupat en els últims anys la Infraestructura de Medicina de Precisió associada a la Ciència i la Tecnologia (IMPACT). Aquest projecte tracta de desenvolupar una xarxa que permeti la implantació de la medicina de precisió en el Sistema de Salut Pública. Està integrat per tres línies de treball: Cohort, Dades i Genòmica. Dins de la línia de genòmica s'estan desenvolupant diferents projectes que tracten de seleccionar les millors combinacions fàrmac-farmacogen per ser implementades en la pràctica clínica. A més, durant l'any 2023 la Comissió de Prestacions, Assegurament i Finançament (Ministeri de Sanitat) va acordar la proposta de proves genètiques/genòmiques en el Sistema Nacional de Salut (SNS) en la que s'inclouen proves farmacogenòmiques³¹. Els farmacògens inclosos en la cartera de serveis no només es relacionen amb fàrmacs prescrits en l'àmbit hospitalari, sinó que hi ha diferents fàrmacs de prescripció comunitària.

Per garantir l'èxit de la implantació de l'estratègia, a més, és necessari el desenvolupament de plans formatius apropiats, tant a postgrau com a grau. La formació en farmacogenòmica dels professionals relacionats amb la gestió del fàrmac és fonamental per poder utilitzar tota la potència que tenen aquestes eines. Com s'ha dit, també cal implantar la formació en farmacogenòmica en els graus de tipus sanitari, perquè els nous professionals tinguin coneixements suficients que els permetin manejar i integrar aquesta informació que en relativament pocs anys estarà plenament integrada, com, per exemple, en els sistemes d'història clínica electrònica. De la mateixa manera, els pacients han de rebre formació per conèixer aquestes eines de manera transversal, el treball conjunt de tots els professionals del sistema sanitari és fonamental per assegurar l'èxit de la implantació d'aquests processos.

FARMACOGENÒMICA EN ATENCIÓ PRIMÀRIA

Tot i que la utilització de la farmacogenòmica és relativament recent, aquesta ha quedat molt acotada a fàrmacs manejats en centres hospitalaris. En canvi, en Atenció Primària és on es prescriu el volum més gran de fàrmacs, i la utilització de la farmacogenòmica està clarament infrautilitzada. Així, l'Atenció Primària juga un paper central tant en la cura contínua del pacient, com en la coprescripció de fàrmacs³². Conèixer l'estatus genètic de cada pacient pot ajudar notablement a dirigir els fàrmacs prescrits en Atenció Primària juntament amb els prescrits en Atenció Hospitalària. L'estudi farmacogenètic de fàrmacs com la simvastatina, l'omeprazole o el clopidogrel estan inclosos en la cartera de serveis del Ministeri de Sanitat.

En l'entorn d'Atenció Primària, el

La polifarmàcia és una condició iatrogènica que causa dany als pacients i suposa un sobre cost per als Sistemes de Salut.

farmacèutic comunitari, com a professional expert en el medicament, juga un paper central en el maneig dels fàrmacs i en la relació amb els pacients als quals se'ls prescriuen. D'aquí que juguin un paper central en la futura implantació de la farmacogenòmica en Atenció Primària.

CONCLUSIONS

La farmacogenòmica es presenta com a una eina amb un alt potencial per a ser utilitzada permetent aconseguir amb ella un millor ajust dels fàrmacs, i, d'aquesta manera aconseguir augmentar la seva eficàcia i seguretat. Es tracta d'una realitat amb un creixent grau d'evidència científica i d'implementació tant per estudis que pretenen realitzar una translació del coneixement acumulat com per iniciatives públiques encaminades a la inclusió d'aquests estudis en les carteres de servei dels sistemes de salut. Tot i els avantatges que ofereix, la farmacogenòmica encara presenta barreres que s'han de superar per poder aconseguir una millor implementació. En aquest sentit, els serveis sanitaris entorn de l'Atenció Primària, presenten un alt potencial d'implantació d'aquesta eina a causa del volum de fàrmacs que s'hi prescriuen, i també degut a la complexitat que presenten molts dels pacients atesos, amb un important percentatge d'aquests pacients en situació de polifarmàcia. ■

Bibliografia

- Kohn, Linda T; Corrigan, Janet M; Donaldson, Mo-lla S. To err is human: building a safer health system. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 15;279:1200-5.
- Davie, Emma C; Green, Christopher F; Taylor, Stephen; Williamson, Paula R; Mottram, David R; Pirmohamed, Munir. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4: e4439.
- Miguel, Ana; Azevedo, Luís Felipe; Araujo, Ma-nuela; Pereira, Altamiro Costa. Frequency of ad-verse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharma-coepidemiol Drug Saf*. 2012;21:1139-54.
- Tariq, Rayhan A; Vashisht, Rishik; Sinha, Ankur; Scherbak, Yevgeniya. Medication Dispensing Errors And Prevention. May 12, 2021.
- World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. Geneva: World Health Organization. 2019.
- Hales, Craig M; Servais, Jennifer; Martin, Cres-cent B; Kohen, Dafna. Prescription drug use among adults aged 40-79 in the United States and Canada. *NCHS Data Brief*. 2019;347:1-8.
- Meaddough, Erika L; Sarasua, Sara M; Fasolino, Tracy K; Farrel, Christopher L. The impact of pharmacogenetic testing in patients exposed to polypharmacy: a scoping review. *The Pharma-cogenomics Journal*. 2021 21:409-422.
- Qing, Zhao; Yao, Chen; Weihua, Huang; Honghao, Zhou; Wei, Zhang. Drug-microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2023) 8:386.
- Denny, C Joshua; Collins, Francis S. Precision medicine in 2030-seven ways to transform health care. *Cell*. 2021 Mar 18;184(6):1415-1419.
- Dunnenberger, Henry M; Crews, Kristine R; Hoff-man, James M; Caudle, Kelly E; Broeckel, Ulrich; Howard, Scott C; Hunkler, Robert J; Klein, Teri E; Evans, William E; Relling, Mary V. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: cur-rent programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:89-106.
- Van Driest, Sara L; Cascorbi, Ingolf. Progress and Challenges in Pharmacogenomics. *Clinical Phar-macology & Therapeutics*. 2021;110(3).
- Spear, BB; Heath-Chiozzi, M; Huff, J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001;7(5):201-204.
- Carpenter, Janet S; Rosenman, Marc B; Knisely, Mitchell R; Decker, Brian S; Levy, Kenneth D; Flockhart, David A. Pharmacogenomically action-able medications in a safety net health care system. *SAGE open Med*. 2016;4:2050312115624333.
- Haga, Susanne B; LaPointe, Nancy M Allen. The potential impact of pharmacogenetic testing on medication adherence. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(6):481-483.
- Berm, Elizabeth JJ; De Looft, Margot; Wilffert, Bob; Boersma, Cornelis; Annemans, Lieven; Vegter, Stefan; van Boven, Job F M; Postma, Maarten J. Economic Evaluations of Pharmacogenetic and Pharmacogenomic Screening Tests: A Systematic Review. Second Update of the Literature. *Bruns H, ed. PLoS One*. 2016; 11(1): e0146262.
- Elliott, Lindsay S; Henderson, John C; Neradilek, Moni B; Moyer, Nicolas A; Ashcraft, Kristine C; Thirumaran, Ranjit K. Clinical impact of pharma-cogenetic profiling with a clinical decision sup-port tool in polypharmacy home health pa-tients: A prospective pilot randomized controlled trial. *PLoS One* 2017. 12(2): e0170905.
- Cortejoso, Lucía; García-González, Sandra; Gar-cía, María I; García-Alfonso, Pilar; Sanjurjo, María; López-Fernández, Luis A. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomic*. 2016; 17(9): 979-84.
- Fragoulakis, Vasileios; Roncato, Rossana; Dalle-Fra-tte, Chiara; Eccia, Fabrizio; Bartsakoulia, Marina; In-nocenti, Federico; Toffoli, Giuseppe; Cecchin, Erika; Patrinos, George P; Mitropoulou, Christina. Estima-tion of the Effectiveness of DPYD Genotyping in Italian Individuals Suffering from Cancer Based on the Cost of Chemotherapy-Induced Toxicity. *Am J Hum Genet*. 2019;6:104(6):1158-1168.
- Henricks, Linda M; Lunenburg, Carin ATC; de Man, Femke M; Meulendijks, Didier; Frederix, Geert WJ; Kienhuis, Emma; Creemers, Geert-Jan; Baars Arnold; Dezentjé, Vincent O; Imholz, Alexander LT; Jeurissen, Frank JF; Porti-elje, Johanna EA; Jansen, Rob LH; Hamberg, Paul; Tije, Albert J Ten; Droogendijk, Helga J; Koo-pman, Miriam; Nieboer, Peter; van de Poel, Mar-lène HW; Mandigers, Caroline MPW; Rosing, Hil-de; Beijnen, Jos H; van Werkhoven, Erik; van Kuilenburg, André BP; van Schaijk, Ron HN; Mat-thijssen, Ron HJ; Swen, Jesse J; Gelder-blom, Hans; Cats, Annemieke; Guchelaar, Henk-Jan; Schellens, Jan HM. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine thera-py in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1459-1467.
- Verbelen, M; Weale, ME; Lewis, CM. Cost-effecti-veness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J*. 2017;Oct;17(5):395-402.
- Hajjar, Emily R; Cafiero, Angela C; Hanlon, Joseph T. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 12;5 (4):345-351.
- Lipton HL, Bird JA. The impact of clinical phar-macists' consultations on geriatric patients' compliance and medical care use: a randomized controlled trial. *Gerontologist*. 1994 6;34(3):307-315.
- Klomp, Sylvia D; Manson, Martijn L; Guchelaar, Henk Jan; Swen, Jesse J. Phenoconversion of cytochrome P450 metabolism: a systematic re-view. *J Clin Med*. 2020;9:2890.
- Leiri, I; Yamada, S; Seto, K; Morita, T; Kaneda, T; Mamiya, K; Tashiro, N; Higuchi, S; Otsubo, KA. CYP2D6 phenotype-genotype mismatch in Japa-nese psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36:192-196.
- Rost, KL; Brockmoller, J; Esdorn, F; Roots, I. Phe-nocopies of poor metabolizers of omeprazole caused by liver disease and drug treatment. *J. Hepatol*. 1995;23:268-277.
- Kiss, Adam F; Vasko, Dorottya; Deri, Mate T; Toth, Katalin; Monostory, Katalin. Combination of CYP2C19 genotype with non-genetic factors evoking phenoconversion improves phenotype prediction. *Pharm. Rep*. 2018;70:525-532.
- Shah, Rashmi R; Gaedigk, Andrea; Llerina, Adrian; Eichelbaum, Michel; Stingl, Julia; Smith, Robert L. CYP450 genotype and pharmacogene-tic association studies: A critical appraisal. *Pharmacogenomics*. 2016;17:259-275.
- Gloor, Y; Lloret-Linares, C; Bosilkovska, M; Pe-rroud, N; Richard-Lepouriel, H; Aubry, JM; Daali, Y; Desmeules, JA; Besson, M. Drug metabolic enzyme genotype-phenotype discrepancy: High phenoconversion rate in patients treated with antidepressants. *Biomedicine & Pharmacothe-rapy*. 2022;152:113202.
- Swen, Jesse J; van der Wouden, Cathelijne H; En Manson, Lisanne; Abdullah-Koolmees, Heshu; Blagec, Kathrin; Blagus, Tanja; Böhringer, Stefan; Cambon-Thomsen, Anne; Cecchin, Erika; Cheung, ka-Chun; Deneer, Vera; Dupui, Mathilde; Ingel-man-Sundberg, Magnus; Jonsson, Siv; Joe-field-Roka, Candace; Katja S; Karlsson, Mats O; Konta, Lidija; Koopmann, Rudolf; Kriek, Marjo-lein; Lehr, Thorsten; Mitropoulou, Christina; Rial-Sebbag, Emmanuelle; Rollinson, Victo-ria; Roncato, Rossana; Samwald, Matthias; Schaeffeler, Elke; Skokou, Ma-ria; Schwab, Matthias; Steinberger, Daniela; Stin-gl, Julia C; Tremmel, Roman; Turner, Richard M; van Rhenen, Mandy H; Dávila Fajardo, Cristina L; Dolžan, Vita; Patrinos, George P; Pirmohamed, Munir; Sunder-Plassmann, Gere; Toffoli, Giusep-pe; Guchelaar, Henk-Jan. A 12-gene pharmaco-genetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-ran-domised crossover implementation study. *Lancet*. 2023 Feb 4;401(10374):347-356.
- Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Sa-lud. Aprobación del acuerdo sobre el Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de servi-cios del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo n.o:1553. 23 de Jun de 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1553>.
- Ejarque Doménecha, Ismael; Souviron Rodrí-guez, Antonio; Herrero Cervera, María José; Lle-rena, Adrian. Implementation of pharmacogene-tics in primary care. *Atencion Primaria*. 2024;56:102881.

Epilèpsia farmacoresistent en lactant de 5 mesos

INTRODUCCIÓ

L'epilèpsia és una de les malalties neurològiques més comunes, caracteritzada per un desequilibri en l'activitat elèctrica de les neurones en certes zones del cervell, que desencadena convulsions epilèptiques espontànies amb nombroses conseqüències neurobiològiques, cognitives i psicosocials. S'ha observat una forta predisposició genètica i múltiples factors de risc. Es calcula que actualment afecta a més de 70 milions de persones arreu del món¹.

TIPUS D'EPILÈPSIA

Les crisis epilèptiques es poden classificar en funció del tipus d'inici:

- Generalitzades: Afecten a tot el cervell.
- Focals (prèviament anomenades crisis parcials): Són aquelles que afecten només una part del cervell, ja sigui un fragment de l'escorça, un lòbul o tot l'hemisferi.

En determinats casos, però, no és possible saber amb seguretat quin dels dos tipus ha estat, de manera que es classifica la crisi com d'inici desconegut, tot esperant posteriors dades que permetin classificar-la².

EPIDEMIOLOGIA

Aquesta malaltia pot desenvolupar-se a qualsevol edat, sent la població pediàtrica una de les que presenta

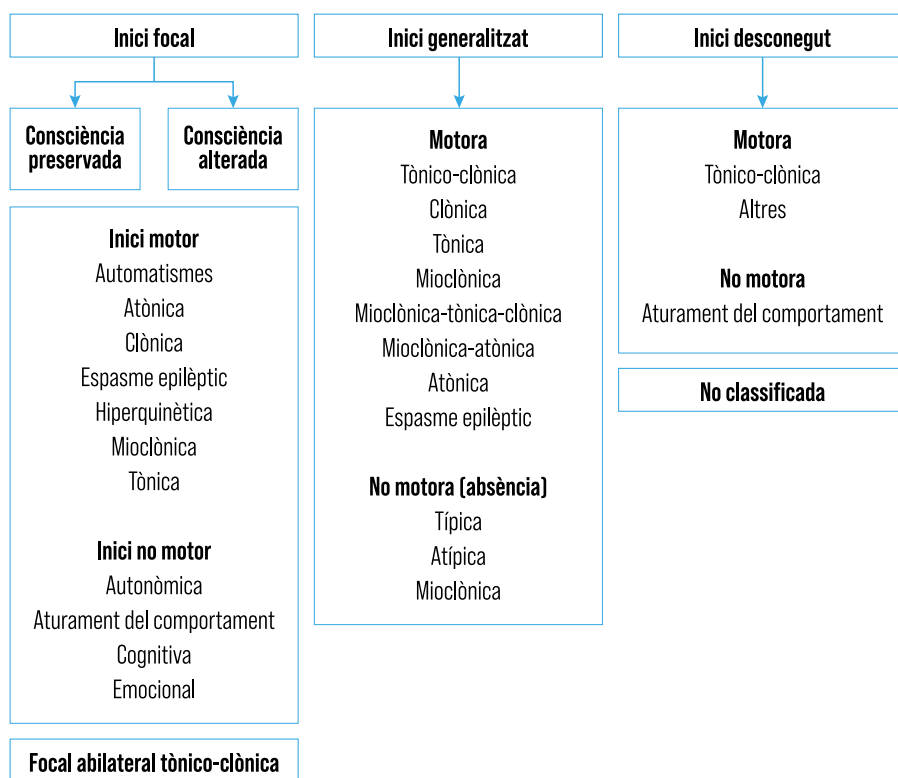
Cristian Chaguaceda

Farmacèutic especialista, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Mireia Ruiz

Farmacèutica.

Classificació dels diferents tipus de crisis epilèptiques segons ILAE 2017².



Paraules clau:

Epilèpsia

KCNT1

Quinidina

major prevalença³. De fet, es calcula que 1 de cada 150 nens rebran un diagnòstic d'epilèpsia abans dels 10 anys de vida⁴.

L'epilèpsia pediàtrica és una condició amb una gran variabilitat que requereix un diagnòstic, avaluació i tractament específic. La població pediàtrica que pateix epilèpsia es diferencia de l'adult en molts aspectes, sobretot en les patologies primàries que desencadenen aquests atacs epilèptics. Això obliga a tenir en compte consideracions importants abans d'establir les pautes del tractament⁵.

TRACTAMENT

Les recomanacions terapèutiques actuals depenen de l'origen de l'epilèpsia, la caracterització adequada de la síndrome epilèptica, els tipus de crisis patides i de factors dependents del pacient (edat, sexe, perfil neurològic, patologies concomitants... etc.). L'objectiu d'aquests tractaments és minimitzar o evitar els efectes cognitius i psicosocials derivats de les crisis epilèptiques. A continuació, es detallen els diferents fàrmacs emprats, el mecanisme d'acció de cadascun, les seves indicacions segons el tipus d'epilèpsia i les contra-indicacions⁶ (taules 1-3).

En determinades síndromes epilèptiques com les de West o Dravet, es poden emprar altres teràpies com la dieta cetogènica, la piridoxina o, en alguns casos, cirurgia si els tractaments de primera línia no són efectius.

EPIÈPSIA REFRACTÀRIA

Tot i aquest ampli ventall de fàrmacs, s'estima que aproximadament un terç dels pacients presenten epilèpsia refractària, és a dir, resistència als tractaments estàndard i no aconsegueixen una millora significativa de la simptomatologia malgrat l'ús de múltiples teràpies amb fàrmacs anticonvulsionants⁴.

Aquest fracàs del tractament és de particular interès en els pacients pedià-

trics, on s'estima que la incidència és d'entre el 9% i el 23%⁷. S'ha observat que hi ha certs factors que poden ajudar a predir la intractabilitat de l'epilèpsia com l'edat (com més jove, més risc de refractarietat), l'estat epilèptic neonatal, una freqüència de convulsions inicial elevada, fracàs de resposta al primer fàrmac antiepilèptic, algunes síndromes epilèptiques específiques com Lennox-Gastaut, convulsions mixtes, convulsions febrils, un estat neurològic i neuroimatge anormals^{8,9}.

MANEIG

Per al maneig del pacient pediàtric amb epilèpsia refractària, es combinen diversos fàrmacs antiepilèptics, seguint unes recomanacions específiques i tenint en compte els seus efectes en el desenvolupament cognitiu i el creixement¹⁰:

- Revisar aquells fàrmacs ja provats i els actuals, comprovant la dosi pauta-da i l'aparició (o no) d'efectes adversos.
- Seleccionar un fàrmac amb un mecanisme d'acció i perfil de toxicitat diferents de l'actual. S'evitaran combinacions en què mecanisme i toxicitat se solapin; també aquells que potencialment puguin agreujar les crisis.
- Optar per principis actius apropiats per al tipus d'epilèpsia i crisi, així com combinacions amb què es pugui aconseguir sinergia.
- Introduir el nou medicament mitjançant una escalada progressiva de dosi. Cal considerar que algunes combinacions poden desencadenar greus efectes adversos, especialment si l'escalada es fa massa ràpid, com és el cas de l'addició de lamotrigina

Taula 1. Mecanisme d'acció dels fàrmacs epilèptics⁶.

Fàrmac	Sigles	Bloqueig canal Na+	Bloqueig canal Ca2+	Obertura canal K+	Agonisme gabaèrgic	Inhibició glutamat	Mediació SVA2
Brivacetam	BRV						+++
Cannabidiol	CBD		++				
Carbamacepina	CBZ	+++	+				
Clobazam	CLB				+++		
Clonazepam	CNZ				+++		
Eslicarbacepina	ESL	+++					
Estiripentol	STP				++		
Etosuximida	ESM		+++				
Fenitoïna	PHT	+++	+				
Fenobarbital	PB		+		+++	+	
Lacosamida	LCM	+++					
Lamotrigina	LTG	+++	+				
Levetiracetam	LEV		+	+	+	+	+++
Oxcarbacepina	OXC	+++	+	+			
Perampanel	PER					+++	
Rufinamida	RFM	+++					
Sultiame	STM						
Topiramata	TPM	++	++		++	++	
Valproat	VPA	+	+		++	+	
Vigabatrina	VGB				+++		
Zonisamida	ZNS	++	++				



a una pauta amb valproat i viceversa (síndrome de Steven-Johnson).

- Es mantindrà el nombre mínim de fàrmacs en combinació amb què s'aconsegueixi l'objectiu terapèutic. En general, no es recomana associar més de tres, atès l'augment de toxicitat juntament amb l'escàs augment d'eficàcia en la majoria dels casos. De vegades, la freqüència de les crisis millora quan es redueix el nombre de fàrmacs en politeràpia.
- Valorar la retirada d'aquell medicament que tant el professional com la família considerin menys efectiu.
- Es recomana mantenir la dosi terapèutica del principi actiu en retirada fins a assolir la dosi de manteniment del nou; posteriorment, retirar lentament. L'objectiu és evitar l'exacerbació de les crisis/estatus epilèptic durant el canvi. En cas que el previ hagi ocasionat efectes adversos, la seva retirada es pot fer més ràpidament.
- Intentar simplificar pautes i posologia per aconseguir una adherència al tractament òptima.

CAS CLÍNIC:

Presentem el cas de una lactant de 5 mesos amb antecedents d'epilèpsia refractària des dels 3 mesos de vida, que arriba a urgències per augment en la freqüència de les crisis epilèptiques. A l'anamnesis la família nega transgressions amb el seu tractament de base, basat en carbamazepina 20mg/

kg/dia via oral i àcid valproic 41mg/kg/dia via oral.

Durant la seva estada a urgències presenta hipoactivitat per estat post crític, presentant crisis generalitzades arribant a desaturar a 44%. S'inicia oxigenoteràpia amb ventimask i s'extreu una analítica que no mostra alteracions ni de la bioquímica, ni del hemograma, com tampoc del equilibri venós. Es demanen hemocultius que resulten negatius. Durant la seva estada a urgències presenta crisis de més d'un minut de duració, amb dessaturació per sota del 50%, pel que es decideix administrar un bolus de midazolam a 0.2mg/kg. Es manté sense crisis durant 2 hores quan presenta un nou clúster de 3 crisis d'1 minut de duració, s'administra una nova dosi de midazolam endovenós i s'inicia bomba endovenosa d'àcid valproic i es decideix ingressar a la Unitat de Cures Intensives (UCI) per monitorització i ajust de tractament.

Durant l'ingrés a la UCI s'ajusta el tractament antiepilèptic marxant d'alta a planta amb: carbamazepina oral 120mg/12h, Piridoxina oral 100mg/12h, àcid valproic oral 80mg/12h i lacosamida 15mg/12h endovenosa.

Al quart dia d'estar a planta torna a presentar augment del nombre de crisis amb dessaturació, pel que ingressa de nou a l'UCI per estabilització i ajust de tractament, sent l'alta a planta al 3r dia.

Durant la seva estada a planta, es van realitzant modificacions en el seu

tractament antiepilèptic instaurat de Valproat, carbamazepina, levetiracetam i lacosamida amb escassa resposta en la baixada de dosis.

Es sol·licita estudi molecular dels gens associats a les manifestacions clíniques de la pacient per identificar una base genètica. L'estudi mostra que la pacient es portadora d'una variant probablement patològica del gen KCNT1. Alteracions que en aquest gen estan associades a encefalopatia epilèptica.

Es decideix iniciar dieta cetogènica donada la falta de resposta als tractaments antiepilèptics, aconseguint entrar en cetosis amb cetònies en rang (2.5-4mmol/L) i glicèmies entre 70-80mg/dl. Per aconseguir la cetosis, l'equip de nutrició va recomanar una pauta alimentària basada en Ketocal 3:1, una dieta rica en lípids i de baix contingut en hidrats de carboni, a base de proteïna de sèrum suplementada amb aminoàcids i micronutrients, amb una proporció de lípids 3:1 respecte als hidrats de carboni, la seva densitat energètica es de 0.66 kcal/ml i està indicada per lactants i nens menors de 6 anys.

Malgrat entrar en cetosi, no s'aconsegueix controlar les crisis requerint

Per al maneig del pacient pediàtric amb epilèpsia refractària, es combinen diversos fàrmacs antiepilèptics, seguint unes recomanacions específiques i tenint en compte els seus efectes en el desenvolupament cognitiu i el creixement.

Taula 2. Tractament farmacològic recomanat segons el tipus de crisi⁶.

Tipus de crisi	Fàrmac d'elecció	2ª opció	Contraindicacions
Inici focal	OXC, LTG, LEV, CBZ	VPA, ZNS, TPM	-
Tónico-clònica	VPA, LTG, LEV	TPM, ZNS, CBZ, OXC	-
Absència	VPA, ESM, LTG	TPM, ZNS, CLB, LEV	CBZ, OXC, PHT, PB, VGB
Mioclònica	VPA, LEV, TPM, LTG	CLN, CLB, ZNS, PB	PHT, CBZ, OXC, LCM, VGB
Tònica	VPA, LTG	TPM, RFM, LEV, BZD	CBZ, OXC, VGB
Atòniques	ZNS, VPA, TPM, LTG	CNZ, CLB, RFM	PHT, CBZ, OXC, VGB
Espasme epilèptic	VGB	ZNS, TPM, VPA, OXC, CBZ, LCM	-

Degut al fracàs en el control de les crisis epilèptiques amb els tractaments i amb el resultat de la mutació en el gen KCNT1, es decideix iniciar tractament amb quinidina oral com a us compassiu.

rescats i inici de bomba infusió continua amb midazolam.

Degut al fracàs en el control de les crisis epilèptiques amb els tractaments i amb el resultat de la mutació en el gen KCNT1, es decideix iniciar tractament amb quinidina oral com a us compassiu. Es va formular una suspensió oral i es va iniciar una pauta ascendent progressiva des de 6mg/kg/dia dins els 40mg/kg/dia en el dia 8 seguint la evidència disponible^{11,12,13}. Un cop arribada a la dosi màxima, es va suspendre la carbamazepina i la lacosamida per falta d'eficàcia i es va iniciar clobazam via oral. Progressivament i coincidint amb l'increment de dosis de la quinidina, s'aconsegueix un millor control de les crisis, que queda reflectit en un electrocardiograma on es passen de 18 crisis a cap, cosa que permet retirar la perfusió continua amb midazolam.

Dies més tard, l'equip mèdic decideix afegir al tractament Cannabidiol via oral com a fora indicació, també descrit en casos publicats d'èxit en pacients portadors de la mutació KCNT1, amb una pauta de 2.5mg/kg/dia. Un cop estabilitzada, la pacient va ser donada d'alta amb un tractament antiepilèptic, basat en àcid valproic, quinidina, clobazam i cannabidiol, mantenint la

dieta cetogènica.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

La epilèpsia d'inici en el primer any de vida, a més de tenir una major incidència que en la resta d'infància, té implicacions importants en el desenvolupament del nen. En un primer moment, es d'urgència reconèixer aquelles etiologies que impliquin un abordatge específic del qual depengui el pronòstic. La indicació i elecció del tractament antiepilèptic dependrà de múltiples factors, com el tipus de crisi, el patró electroencefalogràfic, l'edat, les comorbiditats associades i l'etiologia. Les variants patogèniques en el gen del canal de potassi KCNT1 han aparegut com una causa important d'epilèpsia amb un ampli espectre fenotípic. L'epilèpsia en aquests pacients, acostuma a ser molt refractària i ve acompanyada de greus discapacitats funcionals i del desenvolupament. L'agent antiarrítmic i antimalàric quinidina, un bloquejant dels canals de sodi i potassi, s'ha proposat com una possible teràpia de precisió en la epilèpsia per mutació del gen KCNT1.

La dieta cetogènica pretén obtenir la mateixa situació metabòlica que es troba en cas de dejú prolongat, però evitant el catabolisme. Sent així, es

produeix un canvi metabòlic pel qual, en situació de demanda energètica, es passa d'utilitzar preferentment la gluconeogènesi hepàtica (fosforilació oxidativa) per passar a utilitzar la beta-oxidació mitocondrial dels àcids grassos.

Durant el dejú, el cos humà metabolitza els depòsits de greix mitjançant la lipòlisi i els àcids greixos a través de la beta-oxidació, donant lloc als diferents cossos cetònics (acetoacetat, beta-hidroxibutirat i acetona). Aquests metabòlits poden ser utilitzats com a precursors energètics i generar adenosina trifosfat (ATP).

Les bases fisiopatològiques de la dieta cetogènica estan àmpliament estudiades i reportades. A mode de resum podríem dir que, en el cas de l'epilèpsia, en la qual la hiperexcitabilitat es troba a la base fisiopatològica principal de la malaltia, les accions inhibidores de l'acetoacetat i el beta-hidroxibutirat en els receptors NMDA es troben probablement en la base principal del seu mecanisme d'acció¹¹.

INTERVENCIÓ FARMACÈUTICA.

En aquest cas, la farmàcia va tenir una implicació molt important en la atenció multidisciplinària al pacient. A part de l'activitat farmacèutica diària, que es basa en la validació dels tractaments revisant indicacions i dosis, en

Taula 3. Tractament farmacològic recomanat segons el tipus de síndrome epilèptic⁶.

Síndrome epilèptic	Fàrmac d'elecció	2ª opció	Contraindicacions
Epilèpsia absència infantil i juvenil	VPA, LTG, ESM	-	CBZ, OXC, PB, PHT, VGB
Epilèpsia mioclònica juvenil	VPA, TPM, LEV	CNZ, ZNS	CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, VGB
Síndrome de West	ACTH, VGB	VPA, ZNS, TPM	-
Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA	LTG, TPM, CLB, RFM, CBD	PHT, PB, BZD, CBZ, OXC
Síndrome de Dravet	VPA, CLB	STM, TPM, CBD, LEV, ESM, PB,	Blocants canal de Na+ VGB
Epilèpsia edat-depenent amb puntes centro-temporals	No tractar	VPA, LEV, CLB, LTG	Blocants canals de Na+
Encefalopatia epilèptica amb punta d'ona continua durant la son	VPA, LEV, CLB	ESM, STM	PB, PHT, CBZ, OXC, VGB



En aquest cas, farmàcia va tenir una implicació molt important en la atenció multidisciplinar al pacient. A part de l'activitat farmacèutica diària, que es basa en la validació dels tractaments revisant indicacions i dosis, en aquesta pacient es va intervenir de varies maneres més.

aquesta pacient es va intervenir de varies maneres més.

Es van sol·licitar dos tractaments fora fitxa tècnica, la quinidina i el cannabinoidi. Al tractar-se d'una pacient lactant, es va necessitar dissenyar una forma farmacèutica en forma de xarop/suspensió oral per facilitar l'administració.

Sobre la quinidina, actualment no existeix cap presentació comercial en el mercat. Es va buscar matèria primera en tots els proveïdors disponibles, no podent-se adquirir en cap d'ells per falta d'estoc i sense data de restabliment. Es va contactar amb altres hospitals pediàtrics per intentar aconseguir matèria prima, no sent disponible en cap d'ells. Vam trobar una presentació disponible en la plataforma del Ministeri per la adquisició com a medicació estrangera. Aquesta presentació, en comprimits de 200mg, té la indicació per arrítmies cardíques, pel que es va contactar amb el ministeri per exposar el cas i consultar si es podia sol·licitar per utilitzar en una indicació distinta a la aprovada. Es va enviar un informe mèdic justificant la seva utilització, sent aprovada pel ministeri i arribant la medicació 48 hores més tard. Amb la medicació disponible es va realitzar una cerca bibliogràfica per formular-la en forma de suspensió oral. Del cannabinoidi existeix un preparat comercial, pel que només es va necessitar aprovació per part de direcció mèdica per utilitzar-lo com a fora indicació.

Davant de la manca de resposta als tractaments previs, la pacient

va iniciar una dieta cetogènica. Això implica que la composició de macronutrients en la dieta canvia, sent els greixos la font principal de calories. Es van revisar totes les fitxes tècniques de tots els medicaments que estava prenent la pacient buscant si portaven sucres en la seva composició. Es va detectar que la fórmula magistral de carbamazepina estava formulada en xarop simple, pel que es va haver de reformular en forma de suspensió amb un vehicle suspensor lliure de sucres (Metilcel·lulosa). De la medicació comercial, la lacosamida també contenia sacarosa com a excipient, pel que també es va haver de reformular en forma de suspensió oral lliure de hidrats de carboni.

La resta de medicació no interferia en la cetosis, si bé es va buscar una marca concreta de paracetamol oral (Apiretal) que era exempta de sucres. La quinidina també es va formular com a suspensió oral sense sucres.

Informació a l'alta:

Un cop es va programar l'alta, des de la farmàcia vam elaborar un full d'informació de la pacient a la família amb els horaris i les presses dels diferents xarops, per facilitar l'administració i la conciliació. ■

Bibliografia

- 1.- Epilepsia [Internet]. Who.int. [citado el 29 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
2. Prior MJ de A-A, García MR, Navarro JO, Singer PA. Epilepsia: generalidades sobre las crisis epilépticas y la epilepsia. Medicine [Internet]. 2023;13(72):4205-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2023.02.010>.
3. Holmes TR, Browne GL (2008). Handbook of epilepsy (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 7. ISBN 978-0-7817-7397-3.
4. González-Giraldo E, Sullivan JE. Advances in the treatment of drug-resistant pediatric epilepsy. Semin Neurol [Internet]. 2020;40(2):257-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1702941>.
5. Tenney JR. Epilepsy-work-up and management in children. Semin Neurol [Internet]. 2020;40(6):638-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1718720>.
6. Alarcón Martínez H, Domínguez Carral J. Trastornos anticrisis epilépticas: vigilancia y controles. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:459-466.
7. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. Neurology. 2001;56:1445-52.
8. Aneja, S., Jain, P. Refractory Epilepsy in Children. Indian J Pediatr 81, 1063-1072 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1533-1>.
9. Seker Yilmaz B, Okuyaz C, Komur M. Predictors of intractable childhood epilepsy. Pediatr Neurol. 2013;48:52-5.
10. Gabaldón A, Nieto JJ, Smeyers P. Epilepsias refractarias. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:441-448.
11. Borlot F, Abushama A, Morrison-Levy N, Jain P, Puthenveetil Vinayan K, Abukhalid M, et al. KCNT1-related epilepsy: An international multicenter cohort of 27 pediatric cases. Epilepsia [Internet]. 2020;61(4):679-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.16480>.
12. Bonardi CM, Heyne HO, Fiannacca M, Fitzgerald MP, Gardella E, Gunning B, et al. KCNT1-related epilepsies and epileptic encephalopathies: phenotypic and mutational spectrum. Brain [Internet]. 2021;144(12):3635-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab219>.
13. Fitzgerald MP, Fiannacca M, Smith DM, Gertler TS, Gunning B, Syrbe S, et al. Treatment responsiveness in KCNT1-related epilepsy. Neurotherapeutics [Internet]. 2019;16(3):848-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-019-00739-y>.
14. Natasha C. Pflanz, Anna W. Daszkowski, Keith A. James, S. John Mihic, Ketone body modulation of ligand-gated ion channels, Neuropharmacology, Volume 148, 2019, Pages 21-30, ISSN 0028-3908.

Ectoïna, citoprotector de l'estrès microbià, per a la cura de la pell

Eulàlia Mateu Martínez

Llicenciada en farmàcia. *Cosmetics marketing & Business development advisor.*

INTRODUCCIÓ

MICROORGANISMES EXTREMÒFILS I EXTREMÒLITS

Els microorganismes extremòfils, es desenvolupen en entorns virtualment inhabitable a la terra, amb condicions extremes de calor, aciditat o salinitat.

Al llarg dels anys, han estat aïllats en guèisers calents, fonts termals d'aigües profundes, llacs salats, deserts secs, zones volcàniques i el gel polar¹.

Els microorganismes extremòfils, tenen la capacitat de produir compostos de baix pes molecular coneguts com a soluts compatibles o osmoprotectors, perquè es poden acumular a altes concentracions i protegir les cèl·lules de radiacions o estrès osmòtic, prevenir la deshidratació cel·lular, i alhora no interfereixen amb els processos cel·lulars^{2,3}.

Els soluts compatibles són substàncies que s'uneixen fortament a les molècules d'aigua i estableixen les macromolècules.

MECANISME ACTUACIÓ DELS SOLUTS COMPATIBLES

Els canvis en l'osmolaritat ambiental - paràmetre al qual la majoria de microorganismes estan exposats amb freqüència - incideixen en la hidratació del citoplasma, la magnitud de la turgència, el creixement i la supervivència cel·lular.

Els microorganismes no tenen la capacitat de bombear aigua activament a través de la membrana citoplasmàtica per contrarestar els fluxos d'aigua cap a dins o fora de la cèl·lula que es desencadenen per augmentos o disminucions de l'osmolaritat externa. Per tant, a mesura que l'aigua passa per preexistents gradients osmòtics a través de la membrana ci-

Figura 1. Distribució de fonts de bacteris extremòfils i extremòlits. Font: Judith Becker and Christoph Wittmann¹



Paraules clau:

Ectoïna
Extremòfils
Extremòlits
Solutos Compatibles

toplasmàtica i semipermeable, les cèl·lules bacterianes han de contrarestar reptes hipo i hiperosmòtics a través d'una gestió indirecta de l'aigua per evitar la deshidratació sota circumstàncies hiperosmòtiques i la ruptura cel·lular sota condicions hiposmòtiques^{4,5}.

En exposició sobtada a circumstàncies hiposmòtiques, els microorganismes redueixen el potencial osmòtic del seu citoplasma a través de l'obertura transitòria de canals mecano sensitius (Msc). En conseqüència, ions i metabòlits són expulsats ràpidament, frenant així l'entrada d'aigua, un augment indegut de la turgència i, en casos extrems, s'evita la ruptura cel·lular⁴.

Quan els microorganismes s'enfronten a un entorn hiperosmòtic, inicialment s'acumulen ions de potassi, i a més llarg temps, una classe particular d'osmòlits orgànics fisiològicament compatibles, els soluts compatibles (Brown, 1976). **L'acumulació de soluts compatibles evita la deshidratació del citoplasma⁴.**

Els soluts compatibles són molècules orgàniques altament solubles en aigua que es poden acumular al citoplasma de cèl·lules pro eucario-

tes com eucariotes a nivells intracel·lulars extremadament elevats sense perjudicar la fisiologia i bioquímica de la cèl·lula⁴.

Segons l'estructura, els soluts compatibles que es troben als bacteris extremòfils pertanyen a diferents grups, entre ells, els aminoàcids i derivats de aminoàcids com la Ectoïna³ (àcid 1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílic), un osmoprotector produït per diverses espècies bacterianes en resposta a l'estrès osmòtic i al increment en la salinitat externa⁶ i que destaca d'altres soluts compatibles a causa de les seves excel·lents propietats citoprotectores⁴.

MÈTODE

Per elaborar aquest article, s'ha fet una exhaustiva revisió bibliogràfica dels estudis publicats sobre el soluts compatibles i la Ectoïna a PubMed des de 2004 fins a l'actualitat.

ECTOÏNA, CITOPROTECTOR DEL ESTRÈS MICROBIÀ

L'Ectoïna és un amino àcid cíclic produït de manera natural per microorganismes extremòfils que viuen sota condicions de alta osmolaritat/

salinitat, sequedat, irradiació, pH i temperatura extremes⁷.

L'Ectoïna es va aïllar per primera vegada per Galinsky et al. en 1985, en el bacteri extremòfil *Ectothiorhodospira halochloris*, al desert de Wadi Natrun, Egipte^{1,4} però també s'ha aïllat d'altres bacteris extremòfils com proteobacteris i alguns actinobacteris en altes concentracions de sal^{8,9,2,1,6,4}.

Una anàlisi detallada dels hàbitats dels 676 microorganismes halòfils sintetitzadors de Ectoïna mostra que el 7% estan associats amb hàbitats que presenten condicions extremes, el 18% hi són associats amb hàbitats marins, el 27% es troben a hàbitats terrestres, el 38% representen microorganismes associats diversos tipus d'hostes, i el 8% es troben fins i tot a ecosistemes d'aigua dolça⁴.

L'Ectoïna ha estat molt avaluada en els últims anys, i s'ha demostrat que protegeix les membranes cel·lulars de cèl·lules en àrees d'elevada salinitat a l'unir-se amb aigua i constituint una capa hidro protectora a la superfície de les cèl·lules⁷.

Diversos estudis biofísics mostren que l'Ectoïna s'uneix a molècules d'aigua fins i tot millor que alguns altres osmoprotectors com el glicerol i que és ben tolerada per humans, animals i diversos cultius cel·lulars. De fet, l'Ectoïna conserva fortes propietats d'hidratació fins i tot amb altes concentracions salines².

DISCUSSIÓ

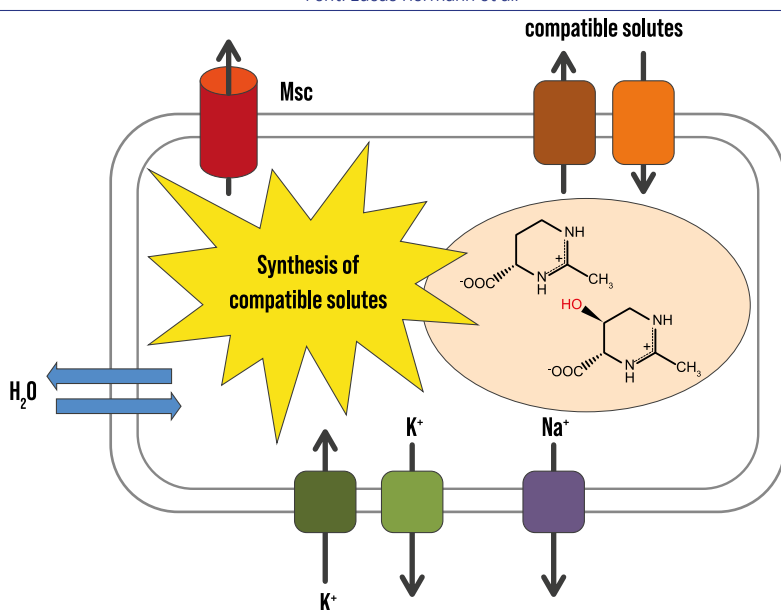
ACTIVITATS FARMACOLÒGIQUES DE LA ECTOÏNA

Acció protectora i estabilitzadora de les membranes cel·lulars

L'Ectoïna s'ha demostrat que protegeix les membranes cel·lulars o cèl·lules afectades per reaccions de sequedat induïda i de les subsegüents reaccions inflamatòries formant un *cluster* d'aigua (hidrocomplex d'ectoïna) al voltant de proteïnes.⁷

Figura 2. Mode de reducció del potencial osmòtic per els microorganismes en condicions hiposmòtiques.

Font: Lucas Hermann et al.⁴



L'efecte de l'augment de la hidratació de la membrana cel·lular millora també la mobilitat i la funció de la capa lipídica, donant lloc a una major resistència front a condicions extremes, i aconseguix una reducció de la pèrdua d'aigua trans epidèrmica (TEWL). Com a resultat, s'aconsegueix una millora en la funció barreira deteriorada de la pell, protegint-la enfront de la penetració d'agents químics i físics.⁷

Diversos factors d'estrès ambiental com la calor o agents estressants poden afectar la funció de la membrana cel·lular i donar com a resultat deshidratació i desnaturalització cel·lular. Harishchandra et al. en 2010 van proposar que l'Ectoïna augmenta la fluïditat de la membrana cel·lular per fer front a condicions extremes com les altes temperatures o pressió osmòtica².

Uns estudis més recents de Dwivedi et al. 2014; Zaccai et al. 2016 van confirmar que l'Ectoïna pot desenvolupar la hidratació de la superfície cel·lular augmentant l'espai intermolecular, que redueix la hidrofobicitat de la pel·lícula i millora la mobilitat dels lípids a la membrana cel·lular. Conseqüentment l'Ectoïna pot mantenir l'estabilització cel·lular i ajudar a fer front a condicions extremes i diferents estressants influenciant la membrana cel·lular^{8,2}.

L'ectoïna no interactua directament amb la superfície de les proteïnes, sinó que forma una ret molecular que manté les molècules d'aigua a prop de les macromolècules i les protegeix en front d'agents proteolítics. Per exemple, el quimotripsinogen i el tripsinogen són resistents a la proteòlisi per enteropeptidases en presència de Ectoïna. Un altre estudi va demostrar que els anticossos tractats amb Ectoïna eren menys susceptibles a la degradació proteolítica per pepsina².

Acció hidratant

A causa de la seva forta activitat d'unió d'aigua a la cèl·lula i l'efecte protector sobre les estructures cel·lulars de proteïnes, l'Ectoïna evita la pèrdua d'aigua de les cèl·lules i regula la seva turgència sense interferir en el seu metabolisme¹⁰.

En un estudi *in vivo* dut a terme en 2018 per Sae-Rom Lee and Young-Sam Kim en 10 dones de 20 a 40 anys, per veure la millora en la hidratació i la TEWL, el grup experimental va rebre 4 mostres que contenien un 1% d'Ectoïna (escuma netejadora, tònic, crema i loció) i el grup control va rebre 4 mostres sense Ectoïna i se les van aplicar a la cara dues vegades, matí i tarda, durant 4 setmanes en quatre àrees: front, mentó, galta dreta i galta esquerra.

A les mesures de la hidratació, mitjançant un *skin pH meter* es va trobar que tant els grups de control com els experimentals van mostrar un augment del contingut d'humitat, però el grup experimental va mostrar un augment més gran del contingut d'humitat que el grup control en totes les àrees, excepte al mentó.

Quant a les mesures de la TEWL mitjançant el dispositiu d'anàlisi facial *Janus I de Belium Medical*, es va trobar que el grup control va mostrar un augment de TEWL al front, la galta dreta i la galta esquerra, mentre que el grup experimental va mostrar una disminució de TEWL en totes les àrees.

Així, els resultats experimentals d'aquest estudi van quantificar objectivament l'impacte positiu de la crema que contenia l'ingredient natural Ectoïna sobre la hidratació de la pell¹².

Acció antioxidant

L'ectoïna també és una substància protectora eficaç de l'ADN enfront de la radiació ionitzant i UV^{8,6}.

L'Ectoïna i els seus derivats limiten l'acció dels radicals hidroxil i també

redueixen el dany oxidatiu a l'ADN mitocondrial als fibroblastes de la dermis humana causat per la radiació UVA. A més, presenten activitat antioxidant sobre les estructures de proteïnes¹⁰.

Acció calmant i antiinflamatòria

Diferents tipus de cèl·lules sotmeses a altes temperatures tendeixen a produir proteïnes com les *Heat shock proteins* (Hsp), que reparen els pèptids deteriorats. L'Ectoïna sembla afectar la seva síntesi, així Buomminno et al. van reportar que queratinòcits estressats per calor, en ser incubats amb Ectoïna, tenien nivells més alts de Hsp70, per tant es produeix més reparació de pèptids i, a més, també es va veure que aquestes proteïnes Hsp 70 inhibien la producció de senyals proinflamatoris^{2,11}.

POTENCIAL ÚS DERMATOLÒGIC DE L'ECTOÏNA

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

Neteja i hidratació de la pell

El més gran desavantatge d'utilitzar cosmètics de neteja és la seva capacitat de causar irritacions a la pell. Els tensioactius, són els responsables. Els tensioactius aniònics són els que tenen la capacitat més potent de causar irritacions perquè s'uneixen a les molècules de proteïnes mitjançant forts enllaços iònics. Els tensioactius també poden interactuar amb components dels lípids intercel·lulars i del seu, així com amb cèl·lules vives de la pell¹⁰.

En un estudi de Bujak et al, en 2020, es va demostrar que l'addició d'Ectoïna a solucions de tensioactiu aniòniques millora la seva seguretat d'ús. Així, es va apreciar una disminució de potencial irritant al voltant del 20% i una disminució de la capacitat de solubilitzar el seu d'aproximadament 10-20%. L'addició d'Ectoïna a solucions de tensioactius també va reduir la seva citotoxicitat en

un 60%. Els resultats obtinguts indiquen que l'Ectoïna té un paper protector durant el procés de neteja de la pell. Contribueix a l'estabilització de proteïnes intracel·lulars, millora la hidratació de les macromolècules hidrofòbiques i té un efecte protector de la membrana cel·lular¹⁰.

Millora dels símptomes en dermatitis per retinoids

La dermatitis retinoide és un efecte secundari comú en la teràpia tòpica d'isotretinoïna per acne sever. Els pacients experimenten eritema, descamació, sequedat, ardor i pruija.

En un estudi el 2021, en pacients de 18 a 32 anys, una crema d'Ectoïna al 7% es va comparar amb una crema de dexpantenol durant teràpia amb isotretinoïna per acne moderat i sever. Van ser avaluades tant per al maneig dels símptomes durant la teràpia farmacològica (44 pacients) com per a la prevenció dels símptomes (32 pacients), durant sis mesos⁷.

La severitat de la dermatitis retinoide es va valorar mitjançant l'avaluació de símptomes principals - eritema, liquenificació, excoriació, picor, sensació de sequedat de la pell i índex de qualitat de vida dermatològica (DLQI)-mesura de resultats de 10 ítems informats pel pacient per avaluar la seva qualitat de vida.

En els pacients sotmesos a teràpia amb isotretinoïna, l'Ectoïna va mostrar ser tan eficaç com el dexpantenol en reduir els símptomes de la dermatitis per retinoids i a més la crema amb Ectoïna va mostrar un efecte profilàctic superior a la crema amb dexpantenol⁷.

Acció restauradora de la barrera cutània alterada en dermatitis atòpica

Diversos estudis han demostrat l'efecte beneficiós d'emol·lients amb Ectoïna en pacients amb dermatitis atòpica (DA).

Un assaig aleatoritzat, doble cec

i multicèntric de Marini et al. en 2015 va mostrar que l'aplicació tòpica d'una crema que contenia Ectoïna durant 28 dies a lesions cutànies de 65 pacients adults amb DA de lleu a moderada, va ser molt ben tolerada i va reduir significativament la intensitat i gravetat clínica de la malaltia mitjançant SCORAD (avaluació de sis signes: eritema, edema/ pàpules, efecte del rascat, supuració/formació de crostes, liquenificació i sequedat i dos símptomes subjectius: picor i insomni), amb resultats comparables a una crema antiinflamatòria no esteroïdal de referència¹³.

Wilkowska et al. en 2015 van avaluar l'eficàcia i la seguretat d'una preparació d'Ectoïna per al tractament de la DA en 242 pacients. Van concloure que l'índex SCORAD mitjà, que va ser de 42 a la primera visita, després de 2 setmanes de tractament es van reduir a 25, i després de 4 setmanes més, es va reduir a 15.¹³

En un estudi de Kam Lun Hon et al. en 2019, trenta pacients de 4 a 18 anys amb DA de moderada a severa (avaluada per SCORAD) van utilitzar un emol·lient que contenia 7% d'Ectoïna durant 4 setmanes. Els resultats van mostrar que, la intensitat i la gravetat de la malaltia a la zona afectada van millorar de manera significativa, tal com es demostrà mitjançant el SCORAD. La TEWL també va disminuir significativament després del tractament¹⁴.

Un altre estudi de Alexopoulos et al. en 2022, setanta pacients de 12 a 18 anys afectats de DA moderada, van ser assignats aleatòriament per rebre 35 d'ells, crema amb 1% d'Ectoïna i 0,1% de àcid hialurònic (EHA) i altres 35, el vehicle de la crema per via tòpica a la pell afectada per lesions, dues vegades al dia durant 28 dies consecutius. Els pacients es van sotmetre a tres visites durant l'assaig clínic: visita inicial (dia 0), visita intermèdia (dia 14) i visita final (dia 28) per avaluar canvis.

L'objectiu principal d'eficàcia va

La creixent tendència dels consumidors pels productes considerats naturals i sostenibles ha portat la indústria cosmètica a invertir cada cop més en recerca de nous recursos naturals com a font de compostos amb propietats biològiques amb gran potencial per al desenvolupament de productes cosmeceùtics.

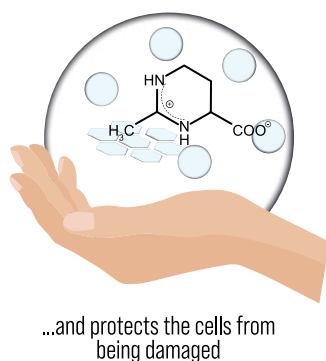
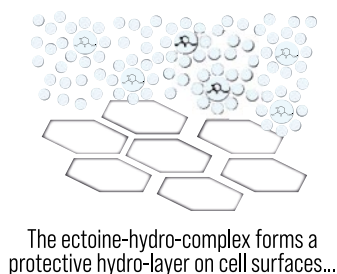
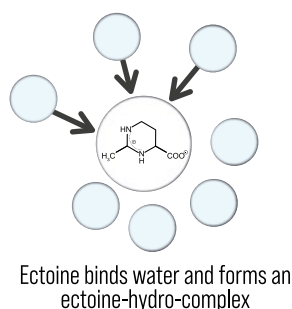
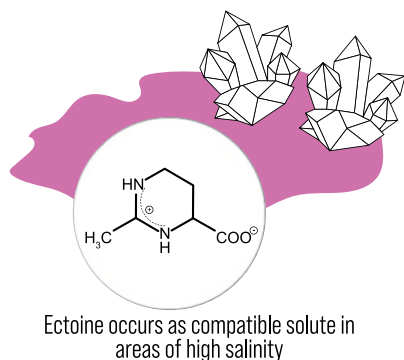
ser el canvi mitjà respecte al valor inicial del SCORAD al cap de quatre setmanes. Els objectius secundaris de l'assaig eren el canvi mitjà en la puntuació IGA (avaluació global de l'investigador), el judici del pacient sobre la eficàcia i la valoració del pacient de la pruija.

Els resultats de l'estudi van demostrar que la crema EHA va disminuir significativament el SCORAD en comparació amb el vehicle. Així mateix, els pacients que van rebre la crema EHA van tenir puntuacions IGA més baixes comparades als pacients que van rebre el vehicle; en el judici d'eficàcia del pacient el percentatge de canvi va ser més gran en el grup amb crema EHA. La crema EHA va provocar una reducció de la pruija.¹³

L'ús d'emol·lients amb Ectoïna han demostrat eficàcia clínica per reduir la severitat de la DA i millorar la funció barrera cutània.

Figura 3. mode d'actuació de Ectoïna.

Font: Judith Becker and Christoph Wittmann¹



Millora de la mucositis oral causada per radioteràpia o quimioteràpia

La Mucositis és una inflamació dolorosa i ulceració de les membranes de les mucoses del tracte digestiu induïdes per l'efecte secundari de quimioteràpia (QT) i radioteràpia (RT). En el cas de la mucosa oral, comença amb eritema seguit de zones focals de descamació de la mucosa oral. Si la mucositis és prolongada i severa, comença la ulceració i un exsudat fibrinós, que conté bacteris pot cobrir l'úlçera¹⁵.

Adriana Fondevilla et al. van postular al que una solució d'Ectoïna en col·lutori podria tenir potencial per reduir i prevenir la mucositis oral, disminuint la inflamació i afavorint la hidratació de la mucosa bucal.

Així, entre octubre 2019 i maig 2020, 15 pacients d'edat mitjana de 66 anys, afectats de càncer de cap o coll i tractats amb QT o RT -el 100% del quals desenvolupen una mucositis a la cavitat bucal- van ser tractats amb una solució de Ectoïna durant el tractament i fins a un mes després del tractament, tres cops al dia.

La solució d'Ectoïna per rentatge bucal, és va administrar quan va aparèixer grau 1 de toxicitat per xerostomia o mucositis i els pacients van expressar sequedat, o dolor a la cavitat bucal.

Dos mesos després del tractament amb la solució d'Ectoïna o millora clínica, es van avaluar els resultats i es va completar un qüestionari intern de satisfacció que consistia en dues escales de satisfacció LIKERT (sent 7: Extremadament satisfet; 6: Satisfet; 5: Lleugerament satisfet; 4: Neutre; 3: Lleugerament insatisfet; 2: Insatisfet i 1: Extremadament insatisfet) una per a pacients i una altra per a professionals.

Onze pacients (73%) van experimentar una gran millora en la mucositis expressada com a "extre-

madament satisfet" segons l'escala LIKERT. Paral·lelament el 80% dels professionals van manifestar també ésser "extremadament satisfets" amb els resultats.

Van concloure que a solució d'Ectoïna és un agent actiu per a mucositis oral induïda per RT i RT, fàcil d'aplicar i ben tolerada¹⁵.

Prevenió radiodermatitis severa causada per radioteràpia en càncer de mama

La radiodermatitis és un efecte secundari comú de la RT en càncer de mama, experimentat per fins al 95% de les pacients.

Els pacients sotmesos a RT solen desenvolupar reaccions cutànies que es manifesten com a diferents graus d'eritema, descamació seca o humida, i ocasionalment ulceració. A més dolor i picor i tot això condueix a una disminució de la qualitat de vida (QOL) durant i després de la RT.

Un estudi doble cec conduït entre desembre 2017 i octubre 2018 en 50 dones afectades de càncer de mama i tractades amb RT, tenia per objectiu avaluar l'eficàcia de l'Ectoïna tòpica versus el dexpanentol en el tractament de la radiodermatitis aguda després de RT del càncer de mama.

A 25 dones se'ls va aplicar una crema amb 5% de dexpanentol i a les altres 25, una crema amb 7% d'Ectoïna, dos cops al dia a l'àrea irradiada, durant la RT i durant els quinze dies posteriors a ella.

El grau de radiodermatitis, símptomes associats a la radiació i efectes adversos es van avaluar setmanalment durant la RT i 2 setmanes després. La puntuació QOL es va mesurar mitjançant el qüestionari Skindex-16 (16 preguntes agrupades en tres dominis: símptomes, emocional i funcional).

Els resultats van mostrar que, encara que no hi havia diferència en cap puntuació del Skindex-16, l'Ectoïna tòpica va ser una mica més eficaç

que el tractament tradicional, dexapantenol tòpic, per millorar la radiodermatitis en pacients amb càncer de mama, donat que l'Ectoïna va provocar un retard en el temps d'inici de la radiodermatitis, una millor tassa d'eliminació de radiodermatitis al final del tractament i va reduir més el dolor i picor atribuïbles a la radiació.¹⁶

La troballa suggereix efectes anti-inflamatoris i analgèsics addicionals de l'Ectoïna en comparació amb el dexpanenol en la gestió de la radiodermatitis.¹⁶

Protecció front estrès oxidatiu i immunosupressió causats per radiació UV

Els raigs UV indueixen la formació d'espècies reactives d'oxigen (ROS), que causen estrès oxidatiu que condueix a lesions oxidatives a l'ADN, que li provoquen mutacions.

Un estudi de 2024 de Fontbonne et al. pretenia investigar la fotoprotecció addicional front els UVA *in vitro* en cèl·lules HaCat-queratinòcits humans immortalitzats de forma espontània-, i *in vivo* d'una associació de 0.01% d'Ectoïna i 0.05 % de manitol, en combinació amb filtres UV de SPF 30, en 10 homes de 20 a 44 anys, mitjançant la quantificació de glutatió, ROS, trencaments a la cadena de l'ADN i funcionalitat de les cèl·lules de Langerhans epidèrmiques *in vitro* i, *in vivo* per biomarcadors -esqualè, àcid trans urocànic (UCA) i activitat catalasa- en comparació amb la combinació de filtres sola.

Els resultats *in vitro* van mostrar que l'associació d'Ectoïna i manitol protegeix les cèl·lules de la pell irradiades amb UV de les alteracions induïdes per aquests, mitjançant el manteniment dels nivells de glutatió, reduint tant les lesions d'ADN com la formació de ROS, i preservant la funcionalitat de les cèl·lules de Langerhans.

A més, l'aplicació *in vivo* de l'associació d'Ectoïna i manitol combinada amb filtres UV protegeix signi-

ficativament tres sistemes naturals de defensa: l'oxidació de l'esqualè, l'activitat de la catalasa i la foto-isomerització de trans-UCA més que la combinació de filtres UV solar.¹⁷

En conclusió, l'estudi va demostrar que aquesta associació activa proporciona una fotoprotecció significativa a la pell addicional a la proporcionada pels filtres UV en termes de reducció de l'estrès oxidatiu i prevenció de la immunosupressió cutània induïda pels raigs UV¹⁷.

Prevenció erupció polimòrfica lumínica

L'Erupció polimòrfica lumínica (PLE) és la fotodermatosi idiopàtica més comuna induïda pels UVA¹⁸.

La simptomatologia comprèn una erupció polimòrfica (eritema, pàpules, pàpulo vesícules, ...) amb picor o ardor que apareix en poques hores, o fins a 2 o 3 dies després de l'exposició a la llum solar, a les parts de la pell exposades a la llum solar, normalment el cap, el coll, el pit i els braços. Té una durada de fins a 2 setmanes i es cura sense deixar cicatrius mentre que les seqüeles pigmentàries (híper- o hipopigmentació) poden romandre. La PLE pot ser recurrent anualment per a alguns pacients, però pot millorar per als altres, i de vegades fins i tot remetre espontàniament.¹⁸

La teràpia es basa principalment en aplicació tòpica o sistèmica de corticoides, però també en l'ús de protectors solars d'ampli espectre i antioxidants per a la seva prevenció.

Així en un estudi doble cec de Du-teil et al, del 2022, es va voler testar la capacitat de protegir contra la PLE induïda pels UVA de un complex de filtres UVB i UVA de molt alta protecció i 1% d'Ectoïna¹⁸.

El complex de filtres i Ectoïna va ser aplicat (2 mg/cm²) en un costat del pit de 15 pacients amb uns antecedents típics de PLE, i la zona contra lateral va romandre sense

L'Ectoïna és un aminoàcid cíclic produït de manera natural per microorganismes extremòfils que viuen sota condicions d'alta osmolaritat/salinitat, sequedat, irradiació, pH i temperatura extremes.

tractar. Després es van exposar les dues zones a dosis diàries creixents de radiació UVA (de 40 a 60 J/cm²) fins que es va detectar una reacció PLE durant un màxim de cinc dies consecutius.

Les valoracions de la PLE induïda incloïen avaluacions clíniques i cromametria per valorar l'eritema i la pigmentació.

Els resultats clínics van mostrar que no hi va haver cap reacció PLE positiva observada al costat del pit tractat amb el complex de filtres i Ectoïna, mentre que reaccions positives de PLE van aparèixer en el costat del pit no tractat de 13 subjectes. Les proves de la inspecció clínica visual van indicar que el color de la pell no va canviar al costat protegit pel complex, mentre que els valors augmentats d'eritema i pigmentació es van observar al costat no tractat del pit.¹⁸

Dels resultats obtinguts, els investigadors van estimar que aquest protector solar basat en un complex de filtres UVA-UVB i 1% d'Ectoïna podria ser més eficaç en la prevenció de la PLE induïda pels UVA que el complex de filtres UVA-UVB sol¹⁸.

Prevenció foto envelliment cutani

La radiació UVA juga un paper important en el prematur i accelerat en-

velliment de la pell. La pell fotoenvellida mostra arrugues, pell gruixuda, laxitud i un to groguenc amb zones de pigmentació marró¹⁹.

Amb l'ajuda d'un nou model d'estrès per UVA, Buenger and Driller van demostrar ja a l'any 2004 que l'Ectoïna protegeix la pell del fotoenvelliment induït pels raigs UVA, en prevenir *in vitro* la inducció de gens proinflamatoris i *in vivo* (en cultiu de fibroblastos dèrmics humans) inhibint la mutagènesis del DNA mitocondrial, que causa danys als fibroblastos i acceleren l'envelliment cel·lular¹⁹.

Acció despigmentant

La irradiació ultraviolada A (UVA) indueix la producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) que intervien

una melanogènesi excessiva a les cèl·lules de la pell que condueix a la pigmentació.

En un estudi de You cheng Hseu en 2020 en cèl·lules HaCaT, es van tractar prèviament amb Ectoïna (0,5-1,5 µM durant 24 h) o amb vehicle tampó fosfat salí (PBS). Després de la incubació, les cèl·lules rentades amb PBS es van exposar a una radiació UVA de 3 J/cm²

Els resultats van mostrar que el pretractament amb Ectoïna va disminuir significativament la generació de ROS i la producció d'hormona estimulants dels melanòcits (α-MSH), la qual cosa demostra els efectes despigmentants i antimelanogènics de l'Ectoïna, en queratinòcits humans (HaCaT), irradiats amb UVA.²⁰

CONCLUSIONS

L'ampli espectre d'activitats biològiques d'Ectoïna (reforç de la barrera cutània, hidratant, antioxidant calmant i antiinflamatori) s'ha documentat en nombroses recerques científiques i **es pot doncs assenyalar l'Ectoïna com un actiu amb un gran ventall d'aplicacions terapèutiques potencials com són hidratació de la pell, restauració de la barrera cutània alterada per dermatitis atòpica o dermatitis per retinoids i prevenció del fotoenvelliment de la pell i, encara que farien falta més estudis, el seu ús també podria ser interessant com a coadjuvant en fotoprotecció de la pell, en prevenció de l'erupció polimorfa lumínica i en productes despigmentants cutanis.** ■

Bibliografia

1. Judith Becker and Christoph Wittmann. Microbial production of extremolytes – high-value active ingredients for nutrition, health care, and well-being. *Current Opinion in Biotechnology* 2020; (65):118-128. Disponible a: doi.org/10.1016/j.copbio.2020.02.010.
2. Adam Bownik et al. Ectoine as a promising protective agent in humans and Animals. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* 2016;(67):260-265. Disponible a: doi: 10.1515/aiht-2016-67-2837
3. M.A. Schröter et al. Ectoine protects DNA from damage by ionizing radiation. *Scientific Reports*. 2017; (7): 15272. Disponible a: doi:10.1038/s41598-017-15512-4.
4. Lucas Hermann et al. The ups and downs of ectoine: structural enzymology of a major microbial stress protectant and versatile nutrient. *Biological Chemistry*. 2020; 401(12): 1443-1468. Disponible a: doi.org/10.1515/hsz-2020-0223.
5. Furkan Orhan and Ertuğrul Ceyran. Identification of novel halophilic/halotolerant bacterial species producing compatible solutes. *International Microbiology* 2023;(26):219-229 Disponible a: doi.org/10.1007/s10123-022-00289-y.
6. Laura Czech et al. Role of the Extremolytes Ectoine and Hydroxyectoine as Stress Protectants and Nutrients: Genetics, Phylogenomics, Biochemistry, and Structural Analysis. *Genes* 2018; 9 (4), 177. Disponible a: doi:10.3390/genes9040177.
7. Marion Kauth and Olga V. Trusova. Topical Ectoine Application in Children and Adults to Treat Inflammatory Diseases Associated with an Impaired Skin Barrier: A Systematic Review. *Dermatology and Therapy* 2022; (12):295-313. Disponible a: doi.org/10.1007/s13555-021-00676-9.
8. Zhi Ma et al. Bioactivity profiling of the extremolyte ectoine as a promising protectant and its heterologous production. *Biotech*. 2022; (12):331 Disponible a: doi.org/10.1007/s13205-022-03370-5.
9. Ana Alves et al. Marine-Derived Compounds with Potential Use as Cosmeceuticals and Nutricosmetics. *Molecules*. 2020; (25):2511- 2536; Disponible a: doi:10.3390/molecules25112536.
10. Tomasz Bujak et al. Complexes of Ectoine with the Anionic Surfactants as Active Ingredients of Cleansing Cosmetics with Reduced Irritating Potential. *Molecules*. 2020; (25):1433. Disponible a: doi:10.3390/molecules25061433.
11. Elisabetta Buommino et al. Ectoine from halophilic microorganisms induces the expression of hsp70 and hsp70B9 in human keratinocytes modulating the proinflammatory response. *Cell Stress & Chaperones* 2005; 10 (3): 197-203. Disponible a: doi: 10.1379/csc-101r1.
12. Lee Seol-woo and Kim Young-sam. Effects of the natural ingredient Ectoin on skin moisturizing and hydration. *Asian Journal of Beauty and Cosmetology*. 2018; 16(3): 437-447. Disponible a: doi.org/10.20402/ajbc.2018.0240.
13. Alex Alexopoulos et al. A randomized, observer-blind, vehicle-control, multi-center clinical investigation for assessing the efficacy and tolerability of a 1% ectoine and hyaluronic acid 0.1%-containing medical device in pediatric patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2023;40(1):78-83. Disponible a: doi: 10.1111/pde.15117.
14. Kam Lun Hon et al. Testing an Ectoin Containing Emollient for Atopic Dermatitis. *Current Pediatric Reviews*. 2019;15 (3): 191-195. Disponible a: doi:10.2174/1573396315666190415144244.
15. Adriana Fondevilla et al. Radiochemotherapy-induced oral mucositis: Ectoin solution as a new treatment. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2022;14(5):e433-8. Disponible a: doi:10.4317/jced.59110.
16. Nagwa E. Abd Elazim et al. Topical Ectoin Versus Topical Dexpanthenol for Managing Acute Radio-dermatitis Associated With Breast Cancer Radiotherapy: A Randomized Double-Blind Study, Dermatitis. 2023; 34(6):516-524. Disponible a: doi: 10.1089/derm.2023.0055.
17. Arnaud Fontbonne et al. Positive and ecobiological contribution in skin photoprotection of ectoine and mannitol combined *in vivo* with UV filters, *Journal of Cosmet Dermatol*. 2024;23 (1):308-315. Disponible a: doi: 10.1111/jocd.15893.
18. Luc Duteil et al. Prevention of Polymorphic Light Eruption Afforded by a Very High Broad-Spectrum Protection Screen Containing Ectoin, *Dermatology and Therapy*. 2022; 12:1603-1613. Disponible a: doi.org/10.1007/s13555-022-00755-5.
19. J. Buenger and H. Driller. Ectoin: An Effective Natural Substance to Prevent UVA-induced Premature Photoaging. *Skin pharmacology and physiology*. 2004; 17 (5): 232-237. Disponible a: doi:10.1159/000080216.
20. You-Cheng Hseu et al. The Skin-Whitening Effects of Ectoine via the Suppression of α-MSH-Stimulated Melanogenesis and the Activation of Antioxidant Nrf2 Pathways in UVA-Irradiated Keratinocytes. *Antioxidants*. 2020; 9(1); 63. Disponible a: doi:10.3390/antiox9010063.

Fonts d'informació valuoses per a professionals de la salut

INTRODUCCIÓ

Les cerques bibliogràfiques són fonamentals per als professionals de l'àmbit farmacèutic. Amb l'evolució constant del coneixement científic, estar actualitzat sobre els darrers estudis, assaigs clínics i guies de pràctica és essencial. Aquest article ofereix estratègies i recursos útils per realitzar cerques efectives en el camp farmacèutic. Ens centrarem en la base de dades Medline, per fer cerques bibliogràfiques, amb les bases de dades Micromedex com a font valuosa d'informació del medicament que ens permet tenir dades de medicaments, monografies sobre farmacologia basades en la FDA, ens permet comprovar els ingredients dels medicaments que interactuen, els seus efectes, i la seva importància clínica. Pot cercar múltiples interaccions. També des de Micromedex tenim accés a Complete IV Compatibility que proporciona un accés fàcil a les dades provades de Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database (Parenteral Compatibility) per ajudar en decisions precises de compatibilitat IV. Ens permet obtenir les incompatibilitats

de medicaments injectables segons el mode d'administració.

L'altre base de dades que descriurem serà la Natural Medicines Database que proporciona informació detallada sobre medicaments naturals, suplementos dietètics i herbes medicinals.

PUBMED/MEDLINE, MICROMEDEX, NATURAL MEDICINE DATABASE

PUBMED/MEDLINE

Medline és la principal base de dades bibliogràfica de la National Library of Medicine. És la base de dades més utilitzada en el camp de la salut. Indexa més de 5.600 revistes de més de 70 països. S'accedeix de manera gratuïta a través de PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (imatge 1).

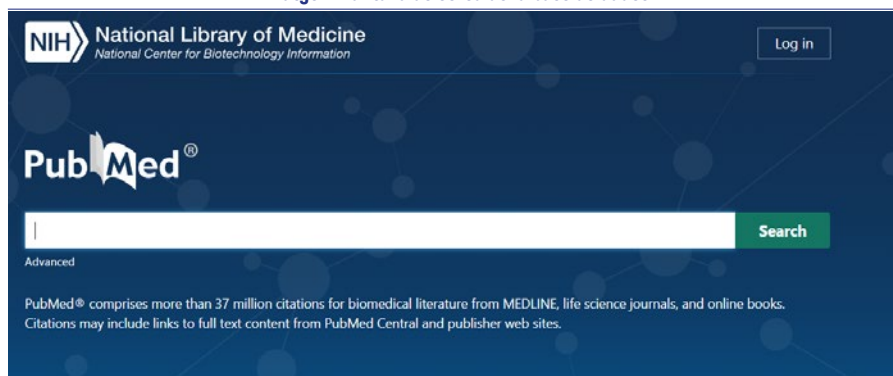
Cada registre inclou informació clau com l'autor, el títol, el resum i les paraules clau, la qual cosa facilita l'accés a investigacions rellevants i de qualitat.

Tots els registres estan indexats amb un thesaurus de vocabulari controlat o descriptors anomenats MeSH (Medical Subject Headings) que permet una gran precisió en la realització de les cerques.

Silvia Ribas Rubio

Documentalista del Centre de Documentació del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona.

Imatge 1: Pantalla de cerca de la base de dades



Paraules clau:
Bibliografia
Cerques bibliogràfiques
Medline
Micromedex
Natural Medicine Database

Les fonts informació destacades en aquest article són Medline, Micromedex i Natural Medicine Database, recursos essencials per a professionals de la salut.

A la majoria de les bases de dades bibliogràfiques es poden fer consultes amb llenguatge lliure (a Medline = camp d'indexació "text lliure") i també amb llenguatge controlat. Per a l'ús del MeSH és important entendre la diferència entre ells.

Medline és una base de dades produïda per la National Library of Medicine, que indexa més de 5.600 revistes en biomedicina, salut pública, infermeria i àrees afins. Més del 60% d'articles tenen resums.

Usos Principals:

Cerca d'articles científics

Permet als farmacèutics i investigadors cercar articles revisats per experts sobre temes relacionats amb la salut, farmacologia i medicina.

Accés a revisions sistemàtiques

Facilita la cerca de revisions sistemàtiques que proporcionen un resum exhaustiu de la literatura disponible sobre un tema específic.

Termes MeSH

Utilització de termes controlats per millorar la precisió de les cerques i identificar articles rellevants.

Filtratge de resultats

Permet limitar els resultats per tipus d'estudi, data, idioma, etc., ajudant a trobar informació específica.

Formació i educació

Útil en l'ensenyament i la formació contínua dels professionals de la salut.

Estratègies de Cerca

1. Definir el tema d'investigació

Abans de començar, és crucial tenir una pregunta d'investigació clara. Definir els termes i conceptes relacionats us ajudarà a centrar millor les vostres cerques. Podem veure "l'estratègia de cerca" utilitzada dins de la mateixa base de dades i modificar-la per redefinir o millorar la cerca.

2. Fer servir termes MeSH

El Medical Subject Headings (MeSH) és essencial. En buscar termes MeSH rellevants, s'accedeix a una terminologia estandarditzada que millora la precisió dels resultats. Dedicar temps a aquesta cerca inicial val la pena.

3. Utilitzar operadors booleans

Els operadors booleans són els nostres aliats. Per exemple, usar **AND** per incloure tots els termes que m'interessen (com ara diabetis AND hipertensió), **OR** per ampliar la cerca (diabetis OR "malaltia metabòlica") i **NOT** per excloure termes que no són rellevants (diabetes NOT tipus 1).

4. Filtrar resultats

Després d'obtenir els resultats, s'apliquen els filtres per limitar la cerca per tipus d'estudi, data de publicació i altres criteris. Això ajuda a trobar els articles més rellevants. Cada article disposa d'un número de cita a PubMed, anomenat PMID i té l'enllaç a "Similar articles" (PubMed relaciona diferents cites a través de les paraules del títol, l'abstract i els MESH).

Avaluació de resultats

Llegir resums

Abans d'accedir al text complet, és important llegir els resums. Això per-

met avaluar ràpidament la rellevància de l'article. Prestar atenció a la metodologia i conclusions és crucial per valorar la qualitat de l'estudi.

Revisar el Factor d'Impacte

També és important fixar-se en el factor d'impacte de les revistes. Això dona una idea sobre la qualitat i l'abast del treball publicat. En general, els articles en revistes amb un major impacte tendeixen a ser més rigorosos.

Guardar els resultats i/o rebre arxius, articles

Crear un compte a MyNCBI (PubMed) ens servirà per gestionar millor les nostres cerques, de manera que puguem desar-les i tornar-les a consultar i actualitzar-les més endavant, crear col·leccions, establir filtres... i moltes més utilitats.

Un cop hem realitzat la nostra cerca ens pot ser molt útil crear-nos una alerta. Això ens serveix perquè automàticament rebem al nostre correu electrònic una actualització de la cerca que hem realitzat, podem establir la freqüència (diari, setmanal o mensual), el format en què volem rebre les noves cites i el nombre de cites a rebre.

D'aquesta manera, PubMed ens enviarà periòdicament les noves cites que incorpori, que responguin a la nostra cerca.

També hi ha l'opció de l'enviament de referències per correu electrònic. Aquesta opció és molt emprada per a l'enviament a terceres persones del resultat d'una cerca.

Per això, una vegada he seleccionat les referències que volem enviar per correu electrònic podem fer "Send to" i escollim l'opció E-mail.

Podem seleccionar el format (per defecte s'envia en format Summary), el correu electrònic del destinatari, l'assumpte que figurarà al correu enviat.

Podem afegir text addicional. Finalment, pitjarem el botó de "E-mail". PubMed enviarà els resultats seleccionats.

QUÈ ÉS MICROMEDEX?

Micromedex és la base de dades de referència sobre informació de medicaments, toxicologia, malalties, educació del pacient i medicina alternativa. Basat en l'evidència des de fa més de 40 anys. Conté dosificació i gestió de medicaments per a tots aquells aprovats per la FDA i els seleccionats per l'EMA i Health Canada.

La subscripció del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona conté:

Drugdex

Us permet tenir dades de medicaments, monografies sobre farmacologia basades en la FDA.

Complete Drug Interactions

Us permet comprovar els ingredients dels medicaments que interactuen, els seus efectes, i la seva importància clínica. La informació d'interacció es pot mostrar per a un sol fàrmac o entre múltiples fàrmacs. Pot cercar múltiples interaccions, medicament-medicament, medicament-aliment, medicament-etanol, medicament-tabac, medicament-prova de laboratori, medicament embaràs, medicament-lactància, duplicació de principi actiu i al·lèrgia.

Complete IV Compatibility

Proporciona un accés fàcil a les dades provades de Trissel's™ 2 Clinical Pharmacology Database (Parenteral Compatibility) per ajudar en decisions precises de compatibilitat IV. Ens permet obtenir les incompatibilitats de medicaments injectables segons el mode d'administració.

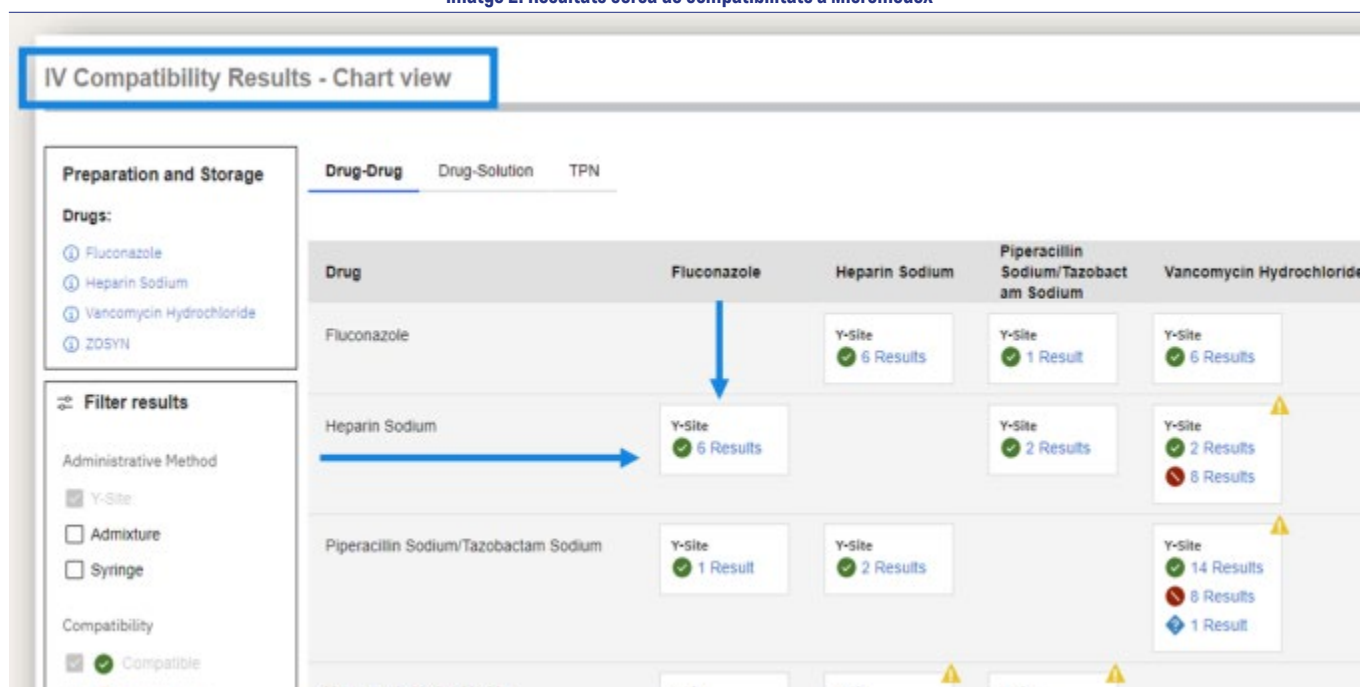
Resums de patologies, resums de medicina alternativa, resums de toxicologia.

Usos Principals

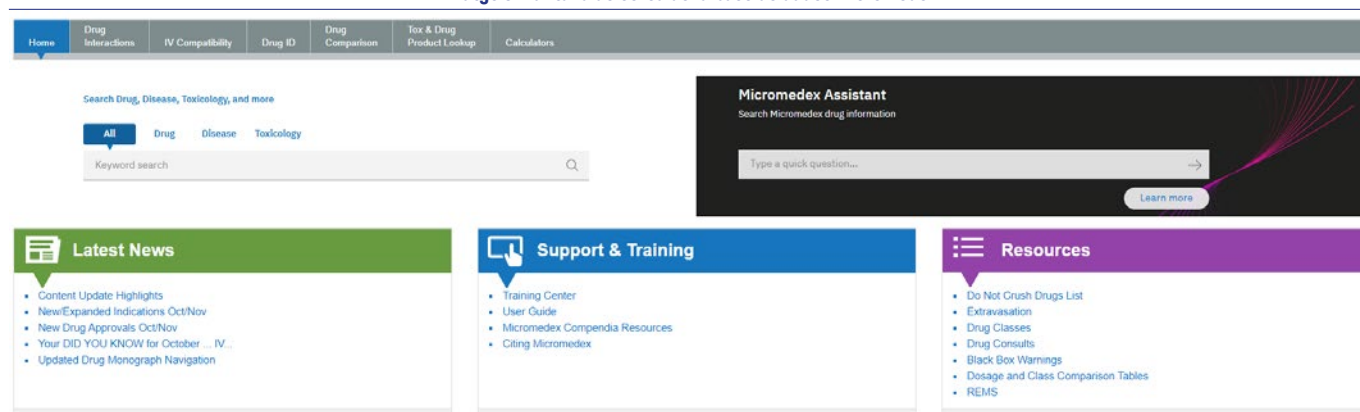
Informació sobre medicaments

Proporciona dades detallades sobre medicaments, incloent-hi dosis,

Imatge 2: Resultats cerca de compatibilitats a Micromedex



Imatge 3: Pantalla de cerca de la base de dades Micromedex



efectes secundaris, interaccions i contraindicacions.

Indicacions i dosificacions

Inclou l'eficàcia, l'evidència, i les qualificacions de recomanacions.

Toxicitat de fàrmacs

Proporciona informació sobre efectes clínics, tractament i rang de toxicitat.

Protocols de tractament

Ofereix guies i protocols sobre el tractament de diversos estats mèdics, ajudant en la presa de decisions clíniques.

Seguretat del pacient

Ajuda a identificar riscos associats amb medicaments i a gestionar interaccions entre medicaments.

Educació del pacient

Proporciona informació que els farmacèutics poden utilitzar per educar els pacients sobre l'ús adequat dels medicaments.

Actualització constant

La informació es manté actualitzada amb les darreres investigacions i directrius clíniques.

La pàgina principal ens presenta una caixa central de cerca i tres sec-

cions a la part inferior: Últimes novetats amb enllaços a articles rellevants, Suport & Formació on podem trobar una guia d'ús i recursos amb dreceres a les eines més utilitzades.

La cerca a la caixa principal (es pot filtrar per fàrmacs, malaltia o toxicologia) se centra a la base de dades Drugdex, font indispensable d'informació de fàrmacs que inclou bibliografia referenciada i imparcial en temes que cobreixen medicaments, dosificació, farmacocinètica, precaucions, interaccions, eficàcia comparativa, etc. La seva interfície és útil i intuïtiva.

Micromedex fa que trobar respostes sigui tan senzill com una sola consulta. La funcionalitat de cerca intel·ligent inclou un únic quadre de cerca a cada pàgina perquè pugueu fer cerques i tenir resultats en una sola pàgina. De manera predeterminada, podeu fer una cerca per obtenir tots els resultats per al contingut al qual us subscrieu, o bé podeu especificar una opció de filtre per cercar específicament dins del contingut de medicaments, malalties o toxicologia, que us proporcionarà una informació més orientada.

NATURAL MEDICINES DATABASE

Natural Medicines Database és una base de dades que pro-

Aquest article ofereix estratègies i recursos útils per realitzar cerques efectives en el camp farmacèutic

porciona informació detallada sobre medicaments naturals, suplementos dietètics i herbes medicinals. És una font valuosa per a professionals de la salut, incloent-hi farmacèutics, metges i nutricionistes, que busquen informació basada en evidència sobre l'eficàcia, seguretat i interaccions d'aquests productes. Inclou més de 1.300 monografies de substàncies i té un cercador específic d'interaccions, eficàcia, ús en embaràs i lactància.

Usos Principals:

Consulta sobre medicaments naturals

Proporciona informació sobre l'eficàcia, seguretat i usos dels suplementos dietètics i les plantes medicinals.

Imatge 4: Web col·legial per accedir a Micromedex i a Natural Medicine Database

The screenshot shows the website's navigation bar with links: Actualitat científica, Activitat de la farmàcia, Formació, Vocalies i grups, Serveis, Actualitat, El Col·legi, and a search icon. Below the navigation bar, there's a section for 'Actualitat científica' with a large image of two healthcare professionals. To the right of the image, there's a sidebar with 'TRÀMITS' and 'Enllaços directes'. At the bottom, there are buttons for 'MICROMEDEX' and 'NATURAL MEDICINES'.

Des del Centre de Documentació del COFB, et podem preparar la cerca que necessitis i proporcionar els articles seleccionats

Avaluació d'evidència científica

Resumeix estudis i investigacions per proporcionar una visió general de la base científica darrere de productes naturals.

Interaccions i efectes secundaris

Ajuda a identificar possibles interaccions amb medicaments convencionals i efectes adversos associats amb suplementes naturals.

Recomanacions d'ús

Proporciona orientacions sobre l'ús segur i efectiu de medicaments naturals, tenint en compte diferents grups poblacionals.

Educació i assessorament

Permet als professionals de la salut oferir informació precisa i basada en evidència als pacients sobre l'ús de productes naturals.

Contingut i Funcionalitats

Fitxers de productes

Informació sobre una àmplia gamma de suplementes i plantes medicinals,

incloent-hi ingredients actius, dosis recomanades i formes d'administració.

Evidència científica

Resums d'estudis clínics i investigacions que avalen l'ús dels productes, així com una avaluació de la qualitat de l'evidència.

Interaccions i efectes secundaris

Detalls sobre possibles interaccions amb medicaments prescrits i efectes secundaris associats amb l'ús de suplementes naturals.

Recomanacions

Guia sobre l'ús adequat de productes naturals, tenint en compte grups poblacionals específics (com dones embarassades o persones amb estats mèdics particulars).

COM PUC ACCEDIR A MICROMEDEX I A NATURAL MEDICINES DATABASE?

Les dues bases de dades, són de subscripció. El Centre de Documentació del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona ha gestionat la subscripció perquè els seus col·legiats puguin accedir gratuïtament des de la pàgina dels col·legiats del Col·legi.

Des del Centre de Documentació del Col·legi de Farmacèutics com a col·legiat del COFB et podem ajudar a:

- Tenir el text complet de l'article: Si fas la cerca a Medline i necessites el text complet d'algun dels articles localitzats, ens el pots demanar i te

l'enviarem.

- Preparar la cerca bibliogràfica del tema que t'interessi.
- Cercar informació detallada sobre medicaments naturals, suplementes dietètics i herbes medicinals.
- Cercar informació de medicaments, toxicologia, malalties, educació del pacient i medicina alternativa.

Si necessites més informació, ens pots trucar al telf. 932440717 (ext.228) o enviar un mail a serveidoc@cofb.net amb la teva petició.

CONCLUSIONS

Medline, Micromedex i Natural Medicines Database són recursos essencials per a professionals de la salut. Cada una d'aquestes bases de dades ofereix eines i informació que ajuden a millorar la qualitat de l'atenció al pacient, facilitar la presa de decisions informades i promoure una pràctica basada en l'evidència. Utilitzant aquestes plataformes, els farmacèutics poden garantir una gestió segura i eficaç dels medicaments, tant convencionals com naturals.

Realitzar cerques bibliogràfiques a Medline és una habilitat que es perfecciona amb la pràctica. Fent servir estratègies adequades, com l'ús de MeSH, operadors booleans i filtres, s'aconsegueix accedir a literatura rellevant que es necessita. Amb un enfocament sistemàtic, es converteix la cerca a Medline en una eina poderosa per al seu treball acadèmic i professional. ■

Bibliografia

1. Medline/PubMed
 - National Library of Medicine. PubMed. [base de dades en línia]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 - National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH). [base de dades en línia]. Disponible a: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>
2. Micromedex
 - Truven Health Analytics. Micromedex. [base de dades en línia]. Disponible a: <https://www.micromedexsolutions.com/>
 - Truven Health Analytics. User Guide for Micromedex Solutions. [base de dades en línia]. Disponible a: <https://www.micromedex.com/>
3. Natural Medicines Database
 - Therapeutic Research Center. Natural Medicines Database. [base de dades en línia]. Disponible a: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>
4. COFB
 - Web del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. Disponible a: www.cofb.org/ accés col·legiats

Reishi (*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.), un fong de tradició medicinal mil·lenària

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:

Reishi
Ganoderma lucidum
Acció farmacològica
Estudis clínics
Revisions i metaanàlisi

INTRODUCCIÓ

(*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.), és un fong sapròfit que creix als troncs d'arbres vius, principalment de les famílies de les fagàcies i betulàcies, on es desenvolupa a través d'alguna ferida o esquerda a l'escorça, alimentant-se només de la fusta morta, sense fer malbé l'arbre. També creix en topades mortes. El nom, *Ganoderma lucidum*, es compon del nom del gènere, *Ganoderma*, que deriva del grec γανός/γάμος “lluientor, llustre”, i derma/δέρμα “pell”, combinat amb lucidum del llatí lucidus “llum, brillant”. El nom comú més estès és el japonès reishi i en espanyol es coneix també com a “hongo pipa” a causa de la forma del seu bolet.

Creix espontàniament a zones boscoses limitades d'Europa i Àsia, i també en certes zones d'Amèrica del Nord. Actualment, es cultiva àmpliament en diverses regions.

El seu coneixement es remunta fa més de 2.000 anys. Els seus efectes medicinals es van descriure per primera vegada a Shen Nong Ben Cao Jing (Matèria Mèdica de Shen Nong), la farmacopea més antiga de la Xina (206 a.C.), on es descriu com a “promotor de longevitat i tònic de classe superior”.¹

La Farmacopea Xina descriu que té efectes vigoritzants per al cos i tranquil·litzants per a l'esperit, que es pot fer servir per a la inquietud, l'insomni, les palpitations, la deficiència pulmonar, la tos i l'asma i la pèrdua de gana, entre altres usos². Popularment s'utilitza també per tractar diabetis, colesterol i

hepatitis. Es consumeix principalment en forma de pols i d'infusió de la pols. El seu sabor és amarg.

A la cultura japonesa també té una llarga tradició d'ús i és considerat el fong medicinal més important³.

A Europa els seus usos no se'n van conèixer fins entrat el segle XX.

BREU DESCRIPCIÓ DEL FONG

És un fong basidiomicet de la família *Ganodermataceae*, el cos fructífer del qual està coronat per un barret coriàci, generalment arronyonat i de vegades espatulat, de color generalment marró vermellós, aspecte lacat a l'exterior i textura llenyosa, que se sosté per un peu en posició lateral; rarament sèssil. D'uns 10 cm de diàmetre pot arribar als 15 cm. La vora del bolet sol ser de color groguenc als exemplars joves i va canviant a blanc als exemplars adults, presentant la vora del mateix color marró vermellós que la resta quan acaba de créixer. El bolet és espès, dur i fibrós, de sabor amarg.

PART UTILITZADA AMB FINS MEDICINALS I COMPOSICIÓ QUÍMICA

Generalment s'usa l'esporefor (cos fructífer), sencer o fragmentat, que segons la Ph. Eur. ha de contenir <0,3% d'àcids triterpènics totals, expressats com a àcid ganodèric A, respecte a droga seca⁴.

COMPONENTS PRINCIPALS:

Fins ara s'han aïllat més de 300 compostos del cos fructífer, miceli i

espora de *G. lucidum*⁵. Els principals compostos del cos fructífer corresponen a les següents famílies:

Polisacàrids: (β -1,3/1,6-D-glucans): ganoderans (A, B i C), heteroglucans (PL-1 i PL-2) i un homoglucà (PL-3)

Terpenoides: àcids ganodèrics, ganoderiols, lanosterols, àcids ganolúcids i lucidènics, lucidones.

Altres components: Ergosterol i esteroides derivats; lectines (glucoproteïnes), nucleòtids (anàlegs de l'adenosina; àcids grassos, peptíds i minerals.

PRINCIPALS ACTIVITATS FARMACOLÒGIQUES ESTUDIADAES

G. Lucidum és un dels fongs més estudiats, amb nombrosos treballs de recerca farmacològics i preclínic realitzats amb diferents fraccions i components. Entre ells, els polisacàrids i triterpenoides, sense menyspreu dels altres, s'han considerat com els principals components bioactius i han estat investigats àmpliament.

PROPIETATS DELS POLISACÀRIDS.

Els estudis farmacològics i clínics han investigat els polisacàrids (β -1,3/1,6-D-glucans) relacionant la seva presència al fong amb propietats immunoestimulants (afavoreixen la proliferació de limfòcits B i T, i incrementen l'activitat dels T; augment de TNF- α , IFN- γ , IL-2 en cèl·lules mononuclears de sang perifèrica humana (PBMC; entre altres mecanismes d'acció); **antitumorals** (estimulació de la producció de citocines antitumorals i protecció del trencament de l'ADN) i **antioxidants** (inducció de la síntesi de SOD, GPx, CAT, GST, SDH, GSH en sèrum, disminució de MDA, disminució de l'oxidació del colesterol LDL)⁷.

Dos polisacàrids units a proteïnes, un unit a proteïnes neutres (NPBP) i un altre unit a proteïnes àcides (APBP), aïllats de carpòfors de *Ganoderma lucidum* van exhibir, per diferents mecanismes, activitat antiherpètica da-

vant de virus de l'herpes simple tipus 1 (HSV-1) i tipus 2 (HSV-2). Es va trobar que l'APBP té un efecte viruïda directe que destorba l'adhesió i la penetració impeding les interaccions complexes dels virus amb les membranes plasmàtiques cel·lulars⁷. Així mateix, un altre assaig amb una combinació d'APBP amb aciclovir sobre HSV-1 i HSV-2 va mostrar efectes sinèrgics potents⁸.

PROPIETATS DELS TRITERPENS

Els triterpenoides de *Ganoderma lucidum* són de tipus lanostano, formats per ciclització de l'esqualè. Juntament amb els polisacàrids es consideren els principals components químics. La proporció de triterpenoides és d'aproximadament 6 a 8%, més alta que en altres fongs medicinals on la proporció sol oscil·lar entre l'1 i el 8%. Els triterpenoides de reishi han estat els més estudiats en els darrers deu anys⁹. Fins ara, s'han aïllat i identificat més de 50 àcids ganodèrics, i els àcids ganodèrics A i B són els primers trobats. Els principals estudis farmacològics i preclínic van mostrar que els àcids ganodèrics estan estretament relacionats amb la funció anticancerígena. Els triterpens van aturar el procés del cicle cel·lular a la fase

que indueix el procés d'apoptosi dependent dels mitocondris i van millorar el potencial del sistema immunitari en activar l'expressió de macròfags, cèl·lules NK i limfòcits T. Es va trobar també que els àcids ganodèrics A i H van suprimir el procés de proliferació cel·lular, metàstasi i adhesió al càncer de mama en modular l'expressió de factors de transcripció nuclear (AP-1 i NF- κ B). **Estudis amb diferents àcids ganodèrics, han mostrat activitat anticancerígena en línies cel·lulars de mama, melanoma i pulmó**¹⁰.

Una investigació sobre l'**activitat hepatoprotectora** de l'extracte etanòlic de reishi en lesió hepàtica induïda per alcohol en ratolins, va mostrar que els triterpenoides van protegir la lesió induïda per l'alcohol en inhibir la peroxidació lipídica, elevar l'activitat dels enzims antioxidants i suprimir la mort cel·lular apoptòtica i la resposta inflamatòria immune¹¹.

Una investigació en model murí, va mostrar **acció antiinflamatòria** dels triterpens de *G. lucidum* (GLT) en suprimir la resposta inflamatòria en macròfags activats per lipopolisacàrids (LPS). GLT va suprimir notablement la secreció de citocines inflamatòries, factor de necrosi

Imag 1 Reishi. Imagen de Katalin Molnár en Pixabay

<https://pixabay.com/es/photos/ganoderma-hongos-medicinales-1829862/>



tumoral (TNF) i interleucina-6 (IL-6), òxid nítric (NO) i prostaglandina E2 (PGE2) de cèl·lules RAW264.7 murines estimulades amb LPS. GLT també va regular negativament l'expressió dependent de LPS d'òxid nítric sintasa induïble (NOS) i la ciclooxygenasa 2 (COX-2) en cèl·lules RAW264.7. L'acció antiinflamatòria ve intervinguda per la inhibició del factor de transcripció NFB com es va demostrar per la disminució de l'activitat d'unió de NFkB-ADN i la supressió de la fosforilació de p65 en macròfags estimulats per lipopolisacàrids tractats amb GLT¹².

Així mateix, un altre estudi va mostrar que els àcids ganodèrics C i D **inhibien l'alliberament d'histamina** per part dels mastòcits en rates¹³.

POTENCIAL ANTIDIABÈTIC DE PROTEOGLICANS I TRITERPENOIDES DE *G. LUCIDUM*

Una revisió d'estudis farmacològics i preclínic posava de manifest que el fong reishi conté diversos compostos amb potencial antidiabètic. Els polisacàrids (GLP) i els triterpenoides de reishi actuen a través de diferents mecanismes, com millo-

rar el metabolisme de la glucosa, modular el sistema de la proteïna quinasa activada per mitògens (MAPK), inhibir la via del factor nuclear kappa B (NF- κB) i protegir les cèl·lules beta pancreàtiques. A més, els GLP exhibeixen un paper significatiu en el control de la nefropatia diabètica i d'altres complicacions associades¹⁴.

ASSAJOS CLÍNICS EN HUMANS

Tot i el seu ampli ús, els estudis clínics en humans són limitats i, en general amb pocs pacients i feble evidència. Els principals objectius d'aquests estudis han estat provar el potencial antidiabètic i hipolipemiant, i també s'ha publicat un estudi sobre el seu possible efecte en símptomes del tracte urinari inferior (LUTS) i un altre en insomni. Així mateix, s'ha publicat una revisió Cochrane d'estudis realitzats a pacients amb càncer. A la taula núm. 1 es resumeixen els principals estudis.

ESTUDIS EN DIABETIS

Un estudi publicat el 2003, va avaluar l'eficàcia i la seguretat d'un produc-

te a base de fraccions de polisacàrids extreïdes de reishi en 71 pacients amb diabetis mellitus tipus II (DM) que no estaven rebent insulina i tenien un nivell de glucosa plasmàtica en dejú (FPG) de 8,9 16,7 mmol/L en pacients sense tractament previ amb sulfonilurees, o un FPG <10 mmol/L abans del rentat en pacients tractats amb sulfonilurees. Els pacients van ser agrupats aleatòriament per rebre el producte d'assaig i/o placebo per via oral a raó de 1800 mg tres cops al dia durant 12 setmanes. Es van controlar l'hemoglobina glucosilada en dejú i estimulada (HbA1c), la glucosa plasmàtica, la insulina i el peptid C a intervals predeterminats. Es van registrar esdeveniments adversos i els episodis d'hipoglucèmia. Al grup de tractament es va reduir significativament la HbA1c (mitjana de 8,4 a l'inici a 7,6 % a les 12 setmanes). A l'última visita hi va haver canvis significatius en els nivells mitjans de glucosa plasmàtica en dejú (FPG) i glucosa postprandial (PPG) que van ser paral·lels als canvis en els nivells mitjans de HbA1c. Aquests paràmetres no van canviar o van augmentar lleugerament als pacients que van rebre placebo. La diferència entre grups en els nivells de PPG a la setmana 12 va ser significativa (p < 0,05). Els canvis en la insulina en dejú, la insulina postprandial a les 2 hores, el peptid C en dejú i el peptid C postprandial a les 2 hores van ser consistents, i les diferències entre els grups en aquests punts finals van ser significatives a la darrera visita. El producte va ser, en general, ben tolerat¹⁵.

Un estudi posterior, va investigar el 2008, l'efecte de reishi en el control de la glucosa en sang en subjectes amb diabetis mellitus tipus 2, en un assaig doble cec controlat amb placebo amb 46 pacients que van ser assignats aleatòriament per prendre (al costat del tractament habitual amb ADOs) 3000 mg diaris d'un extracte sec de reishi o placebo durant un període de 12 setmanes. Com a grup, no es van trobar diferències significatives en els valors

Taula 1. Resum dels principals estudis clínics publicats amb *Ganoderma lucidum* (GL).

Autor principal	Tipus EC, nombre pacients	Posologia en grup amb GL Durada	Paràmetres mesurats	Resultats/conclusions
Chu et al 2012	ACA, creuat, 26 subjectes amb HTA i > TAG* o Col (lleus) (inclou diabètics)	1,44g/ diaris 12 setmanes	Pes corporal, TA, paràmetres metabòlics, catecolamines i cortisol a l'orina.	Resistència a la insulina menor en grup tractat < TAG* i > HDL IMC i TA sense canvis.

*TAG = triacilglicerol ric en lipoproteïnes (risc aterogènic)

Babamiri et al. 2022	ACA controlat amb placebo, 72 subjectes amb sobrepès (Índex de Massa Corporal (IMC) = 25-29,9 kg/m2)12 setmanes (que no rebien insulina)	3 cap/dia d'un preparat que contenia per cada cap. 220 mg de pols sencera i 30 mg d'extracte aquós pur. 6 setmanes	Índexs antropomètrics, sucre en sang en dejú (FBS), perfil lipídic sèric i la pressió arterial es van mesurar abans i després del tractament.	Pes corporal i IMC van disminuir després de 6 setmanes (P < 0,05). Descens significatiu de LDL (P < 0,05) El nivell de glucosa a la sang, altres components del perfil lipídic i la pressió arterial no van canviar significativament
----------------------	--	--	---	---

ALTRES ESTUDIS

1 estudi en 50 homes (Noguchi M et al. 2008) va provar l'eficàcia en homes amb símptomes del tracte urinari inferior (LUTS) lleus a moderats - Millora significativa d'IPSS total i en termes de qualitat de vida, sense canvis respecte a les puntuacions flux urinari màxim, flux urinari mitjà, orina residual, volum prostàtic, antígen prostàtic específic sèric o nivells de testosterona

1 estudi diverses vegades citat (Wang et al 2001), publicat en idioma xinès, en 60 pacients patint insomni, va trobar que un extracte de reishi va millorar el sonni de pacients amb insomni.



de glucosa en dejú, HbA1c abans i després del tractament ni al grup de reishi ni al de placebo. Tot i això, la glucosa plasmàtica sota la corba durant la prova de tolerància als menjars es va reduir més significativament en aquells que van prendre reishi que en aquells que van prendre placebo ($p < 0,01$, ANOVA de 2 vies). En els subjectes amb mal control glucèmic (glucosa en dejú ≥ 180 mg/dl, A1c $\geq 8,0\%$), el tractament amb reishi va revelar una major reducció en els valors de glucosa en dejú ($p < 0,05$) i àrea de glucosa sota la corba ($p < 0,01$). Aquests resultats, segons els autors, suggereixen que reishi podria tenir algun paper en la reducció de la glucosa postprandial com a teràpia complementària en el tractament de subjectes amb diabetis mellitus tipus 2¹⁶.

ESTUDIS EN ALTRES FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR

Un assaig creuat, aleatoritzat, doble cec amb períodes de preinclusió i encreuament, controlat amb placebo, va enrolar 26 pacients amb elevacions limítrofes de la pressió arterial i/o el colesterol, amb l'objectiu d'avaluar les respostes cardiovasculars, metabòliques, antioxidants i immunomoduladores a la teràpia amb reishi. Els pacients van rebre diàriament 1,44 g o placebo durant 12 setmanes. Després de cada període es van mesurar el pes corporal, la pressió arterial, els paràmetres metabòlics, les catecolamines i el cortisol a l'orina, l'estat antioxidant i els subconjunts de limfòcits. No es van observar canvis a l'IMC o la pressió arterial de vint-i-tres dels subjectes avaluable ni amb reishi ni amb placebo. La resistència a la insulina va ser menor al grup tractat amb reishi que al grup placebo. El triacilglicerol ric en lipoproteïnes (TAG) que és marcador del risc aterogènic, va disminuir i el HDL va augmentar al grup de tractament, però no al de placebo. Els autors conclouen que els resultats indiquen que reishi podria tenir lleugers efectes antidiabètics

i potencialment millorar la dislipidèmia dels pacients amb diabetis, però que seria convenient fer més estudis¹⁷.

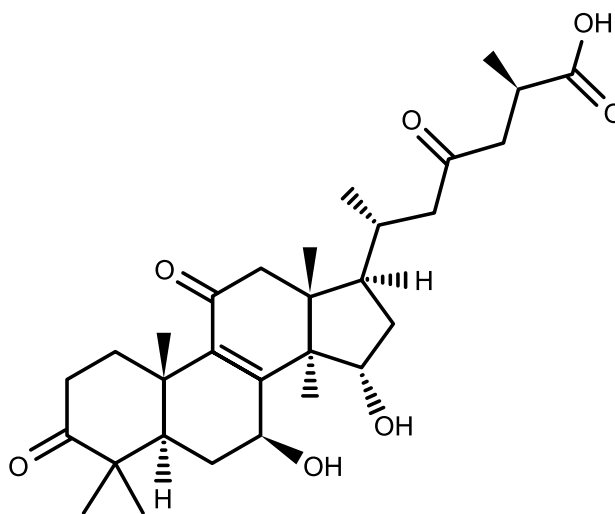
Un assaig clínic aleatoritzat, doble cec, en 72 subjectes amb excés de pes [(IMC) = 25-29,9 kg/m²], va tenir com a objectiu avaluar l'efecte de reishi en els índexs antropomètrics, sucre en sang en dejú, perfil lipídic i pressió arterial. Els subjectes van rebre diàriament 3 càpsules de reishi (cada càpsula contenia 220 mg de pols del fong i 30 mg d'extracte aquós pur) o placebo durant 6 setmanes. Abans i després del tractament es van mesurar els índexs antropomètrics, les proves metabòliques (sucre en sang en dejú (FBS) i perfil lipídic sèric) i la pressió arterial. El pes corporal i l'IMC van disminuir després de la intervenció de 6 setmanes ($P < 0,05$). El colesterol LDL va disminuir significativament davant de placebo ($P < 0,05$). El nivell de glucosa a la sang, altres components del perfil lipídic i la pressió arterial no van canviar significativament. Els autors conclouen que reishi podria tenir alguns beneficis potencials en els índexs antropomètrics i efectes lleus al perfil lipídic, encara que no es pot afirmar que tingui una funció de pèrdua de pes, per la qual cosa recomanen més estudis a llarg termini.

ALTRES ESTUDIS

Un estudi doble cec, controlat amb placebo, aleatoritzat i de rang de dosi, **va avaluar la seguretat i l'eficàcia d'un extracte de reishi (*G. lucidum*) en homes amb símptomes del tracte urinari inferior (LUTS)**. S'hi van incloure 50 voluntaris homes (≥ 50 anys) amb un índex internacional de símptomes prostàtics (IPSS; preguntes 1-7) ≥ 5 i un valor d'antigen prostàtic específic (PSA) < 4 ng/mL. Els voluntaris van ser assignats aleatòriament a grups de placebo ($n=12$), o reishi: 0,6 mg ($n=12$), 6 mg ($n=12$) o 60 mg ($n=14$), una vegada al dia. L'eficàcia es va mesurar pel canvi a l'IPSS i la taxa de flux urinari màxim (Q(max)). El volum prostàtic i l'orina residual es van estimar mitjançant ecografia i els nivells de PSA es van mesurar en sang a l'inici i al final del tractament. Es van observar millores estadísticament significatives en la magnitud dels símptomes a l'IPSS en les setmanes 4 i 8, amb més significació en els grups de 6 mg i 60 mg d'extracte; la dosi de 6 mg va ser més eficaç per millorar la qualitat de vida específica de la malaltia que la dosi de 60 mg, per la qual cosa els autors recomanen la dosi de 6 mg. No es van observar canvis pel que fa al Q(max), orina residual, volum prostàtic o nivells de PSA¹⁸.

Pel que fa a efectes sobre el

Figura 1. Ácido ganodérico A. Dominio público. By Edgar181 - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3336243>



son, s'han publicat diversos estudis en model animal, l'objectiu dels quals ha estat investigar els possibles mecanismes. Els efectes beneficiosos semblen relacionats amb la capacitat mostrada per un extracte hidroalcohòlic de miceli d'augmentar els nivells del neurotransmissor promotor del son 5-hidroxitriptamina i les transcripcions Tph2, Iptr3 i Gng13 a la via de sinapsi serotoninèrgica reguladora del son a l'hipotàlem i per promoure el somni a través d'una via dependent de la microbiota intestinal i involucrada a la serotonina¹⁹. Un altre estudi en rates va mostrar que un extracte aquós de reishi no va mostrar efectes sobre l'arquitectura del son en rates normals en dosis de 80 i 120 mg/kg, però va disminuir significativament la latència del son i va augmentar els temps de son total, somni no REM i son lleuger en rates tractades amb pentobarbital, per la qual cosa els autors conclouen que, almenys en part, podria tenir una activitat hipnòtica similar a la de les benzodiazepines²⁰.

Pel que fa a estudis clínics en humans els dos estudis anteriors i altres publicacions citen un estudi²¹, publicat en idioma xinès, en 60 pacients patint insomni, que va trobar que un extracte de *G. lucidum* va millorar el son de pacients amb insomni, sense que hàgim pogut trobar més dades.

REISHI I CÀNCER

Els resultats d'estudis preclínic realitzats amb reishi tant *in vitro* com *in vivo* en model animal indiquen que pot tenir un cert potencial d'aplicació al càncer. Els resultats d'estudis en línies cel·lulars de diferents tipus de càncer mostren efectes quimiopreventius^{22, 23} i que poden millorar l'eficàcia de la radioteràpia en cèl·lules de leucèmia humanes²⁴. Així mateix, s'ha observat que augmenta la sensibilitat de les cèl·lules de càncer d'ovari al cisplatí²⁵. Estudis en model animal indiquen que reishi

pot alleujar les nàusees induïdes per la quimioteràpia²⁶ i ajudar a prevenir la nefrotoxicitat induïda per cisplatí²⁷.

S'han publicat petits estudis clínics, que mostren que Reishi augmenta la capacitat antioxidant del plasma^{28,29} i millora la resposta immune i tumoral en pacients amb càncer^{30,31,32,33,34}. Un estudi va observar que reishi va suprimir el desenvolupament d'adenomes colorectals³⁵ i un altre treball va informar de la remissió, en alguns casos, de carcinoma hepatocel·lular³⁶.

DADES D'UNA REVISIÓ COCHRANE

A la base de dades Cochrane de Revisions Sistemàtiques, Jin et al.³² van publicar el 2016 una revisió sistemàtica l'objectiu de la qual va ser avaluar els efectes clínics de *G. lucidum* sobre la supervivència a llarg termini, la resposta tumoral, les funcions immunitàries de l'hoste i la qualitat de vida en els pacients amb càncer i els esdeveniments adversos associats amb el seu ús. Els autors van seleccionar 5 estudis que complien els criteris de selecció que es van establir.

Els resultats de la metanàlisi van mostrar que els pacients que havien rebut reishi juntament amb quimioteràpia/radioteràpia tenien més probabilitats de respondre positivament en comparació amb la quimioteràpia/radioteràpia sola (RR 1,50; IC del 95%: 0,90 a 2,51, P = 0,02). El tractament amb reishi sol no va demostrar la mateixa taxa de regressió que la teràpia combinada. Quatre estudis van mostrar que els pacients del grup de reishi van tenir una qualitat de vida relativament millorada en comparació dels controls.

Pel que fa a seguretat, un estudi va registrar efectes secundaris mínims, incloses nàusees i insomni. No es va informar de toxicitat hematològica o hepatològica significativa.

Els autors van concloure que, **encara que no hi ha prou evidència per justificar l'ús de *G. lucidum* com**

un tractament de primera línia per al càncer, tenint en compte el seu potencial de millorar la resposta tumoral i d'estimular la immunitat dels pacients, el *G. lucidum* es podria administrar com un complement adjunt al tractament convencional. Reishi generalment **va presentar bona tolerabilitat** a la majoria dels participants i només es va observar un nombre dispers d'esdeveniments adversos menors

CONCLUSIONS

Amb una complexa composició (més de 300 compostos aïllats només del cos fructífer), reishi ha estat objecte de múltiples estudis relatius als seus components i/o extractes (si es fa una cerca a PubMed apareixen 2.604 resultats), però, pocs són els estudis clínics en humans que s'han publicat.

Els estudis farmacològics i preclínic, semblen confirmar les seves activitats antioxidants, immunoestimulants, antitumorals, antivirals, antiabètiques, hepatoprotectora, antiinflamatòria i anti-àlgica entre d'altres. Així mateix, sembla que els pocs estudis clínics confirmen el potencial d'ús en pacients diabètics, en la disminució de factors de risc cardiovascular i com a tractament complementari en certs tipus de càncer.

Cal considerar, però, que la variabilitat i la manca d'uniformitat en el disseny, metodologia i objectius de les investigacions preclíniques i clíniques, així com la variabilitat en les preparacions emprades dificulten l'avaluació i comparació de les investigacions i estudis publicats. Per tot això, cal fer estudis amb productes de reishi ben identificats i estandarditzats en els principals components³⁷.

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

Bibliografía

- Ríos-Cañavate JL. Ganoderma lucidum un hongo con propiedades inmunoestimulantes. *Revista de Fitot. rapia* 2008; 8 (2): 135-146.
- Chinese Pharmacopoeia Commission, Chinese Pharmacopoeia, China Medical Science Press, 2020.
- Matsumoto K.S. Mysterious reishi mushroom. 1979: Santa Barbara: Woodbridge Press Pub. Co.
- EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care). *European Pharmacopoeia*, 10th ed. Estrasburgo: Council of Europe, 2019.
- Wu S, Zhang S, Peng B, Tan D, Wu M, Wei J, Wang Y, Luo H. Ganoderma lucidum: a comprehensive review of phytochemistry, efficacy, safety and clinical study. *Food Science and Human Wellness*, Volume 13, Issue 2, 2024, Pages 568-596, ISSN 2213-4530. <https://doi.org/10.26599/FSHW.2022.9250051>.
- Seweryn E, Ziła A, Gamian A. Health-Promoting of Polysaccharides Extracted from Ganoderma lucidum. *Nutrients*. 2021 Aug 7;13(8):2725. doi: 10.3390/nu13082725. PMID: 34444885; PMCID: PMC8400705.
- Eo SK, Kim YS, Lee CK, Han SS. Possible mode of antiviral activity of acidic protein bound polysaccharide isolated from Ganoderma lucidum on herpes simplex viruses. *J Ethnopharmacol*. 2000 Oct;72(3):475-81. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00266-x. PMID: 10996289. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887410000266X>.
- Oh KW, Lee CK, Kim YS, Eo SK, Han SS. Antihyperlipidemic activities of acidic protein bound polysaccharide isolated from Ganoderma lucidum alone and in combinations with acyclovir and vidarabine. *J Ethnopharmacol*. 2000 Sep;72(1-2):221-7. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00254-3. PMID: 10967475.
- Zhao P, Guan M, Tang W, Walayat N, Ding Y, Liu J. Structural diversity, fermentation production, bioactivities and applications of triterpenoids from several common medicinal fungi: Recent advances and future perspectives. *Fitoterapia*. 2023 Apr;166:105470. doi: 10.1016/j.fitote.2023.105470. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36914012.
- Gill BS, Navgeet, Kumar S. Ganoderma lucidum targeting lung cancer signaling: A review. *Tumour Biol*. 2017 Jun;39(6):1010428317707437. doi: 10.1177/1010428317707437. PMID: 28653896.
- Zhao C, Fan J, Liu Y, Guo W, Cao H, Xiao J, Wang Y, Liu B. Hepatoprotective activity of Ganoderma lucidum triterpenoids in alcohol-induced liver injury in mice, an iTRAQ-based proteomic analysis. *Food Chem*. 2019 Jan 15;271:148-156. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.07.115. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30236660.
- Bhardwaj N, Katyal P, Sharma AK. Suppression of inflammatory and allergic responses by pharmacologically potent fungus Ganoderma lucidum. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2014;8(2):104-17. doi: 10.2174/1872213x08666140619110657. PMID: 24948193.
- White JR, Pearce FL. Effect of anti-allergic compounds on anaphylactic histamine secretion from rat peritoneal mast cells in the presence and absence of exogenous calcium. *Immunology* 1982; 46(2):361-7.
- Ahmad MF, Ahmad FA, Hasan N, Alsayegh AA, Hakami O, Bantun F, Tasneem S, Alamier WM, Babalghith AO, Aldairi AF, Kambal N, Elbendary EY. Ganoderma lucidum: Multifaceted mechanisms to combat diabetes through polysaccharides and triterpenoids: A comprehensive review. *Int J Biol Macromol*. 2024 May;268(Pt 1):131644. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131644. Epub 2024 Apr 18. PMID: 38642691.
- Gao Y, Lan J, Dai X, Ye J, Zhou S. A phase I/II study of Lingzhi mushroom Ganoderma lucidum (W. Curt.: Fr.) Lloyd (Aphyllophoromycetidae) extract in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Med Mushrooms*. 2004; 6:33-40.
- Wang, C.-W & Tschen, J.S.-M & Sheu, W.H.-H. (2008). Ganoderma lucidum on metabolic control in type 2 diabetes subjects - A double blinded placebo control study. *Journal of Internal Medicine of Taiwan*. 19, 54-60.
- Chu TT, Benzie IF, Lam CW, Fok BS, Lee KK, Tomlinson B. Study of potential cardioprotective effects of Ganoderma lucidum (Lingzhi): results of a controlled human intervention trial. *Br J Nutr*. 2012 Apr;107(7):1017-27. doi: 10.1017/S0007114511003795. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21801467.
- Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Kurita Y, Kukihiro H, Konishi F, Kumamoto S, Shimizu K, Kondo R, Matsuoka K. Effect of an extract of Ganoderma lucidum in men with lower urinary tract symptoms: a double-blind, placebo-controlled randomized and dose-ranging study. *Asian J Androl*. 2008 Jul;10(4):651-8. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00336.x. Epub 2007 Dec 20. PMID: 18097503.
- Yao, C., Wang, Z., Jiang, H. et al. Ganoderma lucidum promotes sleep through a gut microbiota-dependent and serotonin-involved pathway in mice. *Sci Rep* 11, 13660 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92913-6>.
- Chu QP, Wang LE, Cui XY, Fu HZ, Lin ZB, Lin SQ, Zhang YH. Extract of Ganoderma lucidum potentiates pentobarbital-induced sleep via a GABAergic mechanism. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007 Apr;86(4):693-8. doi: 10.1016/j.pbb.2007.02.015. Epub 2007 Feb 22. PMID: 17383716.
- Wang XL, Wang CP. Clinical trials of Ganoderma lucidum on 60 patients suffered insomnia. *Zhong Guo Yi Yao Xue Bao*. 2001;16:47-49.
- Weng CJ, Yen GC. The in vitro and in vivo experimental evidences disclose the chemopreventive effects of Ganoderma lucidum on cancer invasion and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2010 May;27(5):361-9.
- Wu K, Na K, Chen D, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 on Ganoderma lucidum polysaccharides-induced apoptosis of human prostate cancer PC-3 cells. *Int J Oncol*. Dec 2018;53(6):2356-2368.
- Kim KC, Jun HJ, Kim JS, Kim IG. Enhancement of radiation response with combined Ganoderma lucidum and Duchesnea chrysantha extracts in human leukemia HL-60 cells. *Int J Mol Med*. 2008 Apr;21(4):489-98.
- Zhao S, Ye G, Fu G, Cheng JX, Yang BB, Peng C. Ganoderma lucidum exerts anti-tumor effects on ovarian cancer cells and enhances their sensitivity to cisplatin. *Int J Oncol*. 2011 May;38(5):1319-27.
- Wang CZ, Basila D, Aung HH, et al. Effects of Ganoderma lucidum extract on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat model. *Am J Chin Med*. 2005;33(5):807-815.
- Pillai TG, John M, Sara Thomas G. Prevention of cisplatin induced nephrotoxicity by terpenes isolated from Ganoderma lucidum occurring in Southern Parts of India. *Exp Toxicol Pathol*. 2011 Jan;63(1-2):157-60.
- Wachtel-Galor S, Szeto YT, Tomlinson B, et al. Ganoderma lucidum ("Lingzhi"): acute and short-term biomarker response to supplementation. *Int J Food Sci Nutr*. Feb 2004;55(1):75-83.
- Wachtel-Galor S, Tomlinson B, Benzie IF. Ganoderma lucidum ("Lingzhi"), a Chinese medicinal mushroom: biomarker responses in a controlled human supplementation study. *Br J Nutr*. Feb 2004;91(2):263-269.
- Gao Y, Zhou S, Jiang W, et al. Effects of ganopoly [a Ganoderma lucidum polysaccharide extract] on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest*. Aug 2003;32(3):201-215.
- Sun LX, Li WD, Lin ZB, et al. Protection against lung cancer patient plasma-induced lymphocyte suppression by Ganoderma lucidum polysaccharides. *Cell Physiol Biochem*. 2014;33(2):289-299.
- Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DMY, Chan GCF. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731. Último acceso 30 de septiembre de 2016.
- Liu H, Wang ZY, Zhou YC, Song W, Ali U, Sze DM. Immunomodulation of Chinese Herbal Medicines on NK cell populations for cancer therapy: A systematic review. *J Ethnopharmacol*. 2021 Mar 25;268:113561.
- Deng Y, Ma J, Tang D, Zhang Q. Dynamic biomarkers indicate the immunological benefits provided by Ganoderma spore powder in post-operative breast and lung cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2021 Jul;23(7):1481-1490.
- Oka S, Tanaka S, Yoshida S, et al. A water-soluble extract from culture medium of Ganoderma lucidum mycelia suppresses the development of colorectal adenomas. *Hiroshima J Med Sci*. Mar 2010;59(1):1-6.
- Gordan JD, Chay WY, Kelley RK, et al. "And what other medications are you taking?". *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):e288-91.
- Venturella G, Ferraro V, Cirilione F, Gargano ML. Medicinal Mushrooms: Bioactive Compounds, Use, and Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 10;22(2):634. doi: 10.3390/ijms22020634. PMID: 33435246; PMCID: PMC7826851.

La farmàcia a Catalunya a començaments del segle XXI: 2000-2023

Fernando Parrilla Valero

Farmacèutic. Doctor en Salut Pública.
Departament de Salut.

Paraules clau:

Farmàcia
Catalunya
Segle XXI
COVID-19

INTRODUCCIÓ

CONTEXT HISTÒRIC

Dos esdeveniments polítics, un d'internacional i un d'intern, que varen coincidir en el temps, varen tenir unes conseqüències molt negatives pel sector farmacèutic català. D'una banda la sortida del Regne Unit de la Unió Europea (esdeveniments conegut amb el nom de Brèxit), el qual es va iniciar amb un referèndum el 23/06/2016 i va finalitzar el 31/01/2020¹. D'altra banda, el deteriorament de les relacions entre Catalunya-Espanya amb la celebració d'un referèndum d'autodeterminació no pactat amb l'Estat i la posterior proclamació unilateral d'independència a l'octubre de 2017, esdeveniments coneguts amb el nom de Procés² (veure quadre 1)

El Brèxit va tenir, entre d'altres conseqüències, el trasllat de la seu de l'Agència Europea del Medicament (EMA). Al juliol de 2017, el Ministeri de Sanitat va presentar la candidatura de Barcelona per acollir l'EMA³. Tot i complir amb els requisits, i ser una de les candidatures més sòlides, els esdeveniments polítics interns varen pesar molt en la decisió i finalment, al novembre de 2017, Amsterdam va ser la ciutat triada⁴. D'aquesta manera, el sector industrial farmacèutic i espanyol varen perdre una gran oportunitat.

CONTEXT FARMACÈUTIC

A finals del segle XX es va establir el model farmacèutic català (Llei d'Or-

denació Farmacèutica de Catalunya, 1991) i la legislació bàsica (estatal) del medicament (Llei del medicament, 1990), sota l'acceptació del marc legislatiu de la Unió Europea i regulatori de l'EMA⁵. A començaments del segle XXI, la legislació farmacèutica es va orientar cap al control de la despesa farmacèutica, sobre l'ús racional del medicament (en substitució de la llei del medicament de 1990), la regulació de les professions sanitàries (entre les quals està la professió farmacèutica), les normes de bones pràctiques en les diferents etapes de la cadena del medicament i la farmacovigilància⁶ (quadre 2). La capacitació tècnica del farmacèutic va quedar definida per l'article 6.2.b de la Llei 44/2003, de 21 de novembre, d'ordenació de les professions sanitàries [*"Correspon als llicenciats en farmàcia les activitats dirigides a la producció, conservació i dispensació dels medicaments, així com la col·laboració en els processos analítics, farmacoterapèutics i de vigilància de la salut pública"*] i a la Directiva 2005/36/CE, de 7 de setembre, relativa al reconeixement de les qualificacions professionals⁷.

En aquest segle, l'activitat del sector farmacèutic, com de qualsevol procés productiu, s'ha vist afectat pel desenvolupament informàtic (transmissió de les dades, recepta electrònica, portals informàtics, revistes electròniques, etc.), els antecedents dels quals cal trobar a finals del segle XX⁸. En els darrers anys, s'ha produït una revolució

digital de conseqüències encara per determinar en aspectes clau com els metaanàlisis (explotació de dades), la realitat virtual o la intel·ligència artificial (IA), a més a més de l'impacte de la pandèmia de COVID-19, com veurem més endavant.

MÈTODES

Estudi retrospectiu descriptiu que es basa en la revisió bibliogràfica dels estudis publicats, de les pàgines web de les principals institucions farmacèutiques i de la revisió legislativa farmacèutica publicada al BOE, al DOGC i a l'AEMPS.

RESULTATS

L'objectiu d'aquest treball és la revisió de la professió farmacèutica a

Catalunya a començaments del segle XXI, en els àmbits de la formació farmacèutica, de les institucions farmacèutiques i de les competències farmacèutiques.

LA FORMACIÓ FARMACÈUTICA

En aquest àmbit farem referència a: la formació professional de cicles formatius; la formació universitària; la formació del farmacèutic especialista; i la formació continuada.

La formació professional de cicles formatius

Actualment, de cicles formatius relacionats amb la farmàcia en tenim dos: D'una banda, el cicle formatiu de grau mig de farmàcia i parafarmàcia (decret 124/2012, de 9 d'octubre), amb una extensió de 2.000 hores lec-

tives (1.650 hores en el centre educatiu i 350 hores en el centre de treball), una durada de dos cursos acadèmics i amb la titulació de tècnic⁹. D'altra banda, el cicle formatiu de grau superior de fabricació de productes farmacèutics, biotecnològics i afins (Ordre ENS/67/2018, d'11 de juliol) amb una extensió de 2.000 hores lectives (1.584 hores en el centre educatiu i 416 hores en el centre de treball), una durada de dos cursos acadèmics i amb la titulació de tècnic superior¹⁰.

La formació universitària

La reforma de la formació universitària es va iniciar amb la declaració de Bolonya (1999) que marcava el camí cap a la creació de l'Espai Europeu d'Educació Superior (EEES) amb les finalitats d'harmonitzar els sistemes

Quadre 1. Cap a la independència de Catalunya²

El canvi de segle, del XX al XXI, correspon a la consolidació de la democràcia espanyola. A l'Estat, es produeix, d'una banda, l'alternança política al Govern, liderat bé pel PSOE (partit progressista o d'esquerra) o bé pel PP (partit conservador o de dreta) i, d'altra banda, el final de la banda terrorista ETA (2011). També cal destacar el canvi que es va produir com a cap de l'Estat, on Joan Carles I (1975-2014) va abdicar a favor del seu fill Felip VI (2014-actualitat).

A Catalunya, també es va produir l'alternança política en el govern de la Generalitat entre els governs liderats bé per CIU (coalició conservadora o de dreta) o bé pel PSC (partit d'esquerra o progressista), si bé els esdeveniments polítics varen derivar en una altra direcció. A partir del 2012, l'acció política es va desplaçar de l'eix esquerres-dretes a l'eix independentista - no independentista. Les forces independentistes, que governaven la Generalitat, varen materialitzar l'acció política cap a la celebració d'un referèndum d'autodeterminació (el qual no estava autoritzat per l'Estat) i la proclamació unilateral de la independència de Catalunya, a l'octubre de 2017. Aquest repte independentista va ser tallat de socarrell pel govern del PP amb l'aplicació immediata de l'article 155 de la Constitució, amb les actuacions següents: 1. Destitució del govern de la Generalitat; 2. Intervenció de l'autonomia de Catalunya; i 3. Convocatòria de noves eleccions (desembre 2017). Els membres del govern de la Generalitat varen fugir: alguns dels seus membres es varen lliurar, varen ser empresonats i posteriorment jutjats i sentenciats a diversos anys de presó i d'inhabilitació (octubre de 2019); la resta es varen exiliar. Amb l'arribada al govern de l'estat dels governs de coalició progressistes, es va iniciar la resolució política del procés: 1. Els consellers i conselleres jutjats varen ser indultats (juny de 2021); 2. Els actors polítics que havien intervingut en el procés varen ser amnistiats (juny de 2024).

Quadre 2. Legislació farmacèutica a inicis del segle XXI⁶

Despesa farmacèutica

- Reial decret llei 5/2000, de 23 de juny, de mesures urgents de contenció de la despesa farmacèutica pública de l'ús dels medicaments
- Reial decret llei 4/2010, de 26 de març, de racionalització de la despesa farmacèutica amb càrrec al sistema nacional de salut

Ús racional del medicament

- Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments
- Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, pel qual s'aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris

Professions sanitàries

- Llei 44/2003, de 21 de novembre, d'ordenació de les professions sanitàries
- Llei 7/2006, de 31 de maig, de l'exercici de professions titulades i dels col·legis professionals

Bones pràctiques farmacèutiques

- Reial decret 822/1993, de 28 de maig, pel qual s'estableixen els principis de BPL, modificat pel Reial decret 1369/2000, de 19 de juliol.
- Reial decret 2043/1994, de 14 d'octubre, d'inspecció i verificació de BPL, modificat per l'Ordre del Ministeri de la Presidència de 14 d'abril de 2000.
- Reial decret 824/2010, de 25 de juny, pel qual es regulen els laboratoris farmacèutics, els fabricants de principis actius d'ús farmacèutic i el comerç exterior de medicaments i medicaments en recerca.
- Reial decret 782/2013, de 11 de octubre, pel qual es regulen els magatzems farmacèutic i la distribució a l'engròs de medicaments humà i productes farmacèutics.

Farmacovigilància

- Directiva 2012/26/UE del Parlament Europeu i del Consell, de 25 d'octubre, que modifica en el que fa referència a farmacovigilància, la Directiva 2001/83/CE, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà.
- Reglament (CE) núm. 520/2012 sobre les activitats de farmacovigilància previstes al reglament (CE) 726/2004.

De la dispensació a l'atenció farmacèutica integrada des de farmàcia comunitària

educatius europeus i facilitar l'intercanvi dels estudiants. Els ensenyaments universitaris varen quedar definits al 2007, amb la Llei Orgànica 4/2007, de 12 d'abril (la qual modificava la Llei Orgànica 6/2001 de 21 de desembre) d'universitats, la qual establia els tres nivells educatius (grau, màster i doctorat) i el RD 1393/2007, de 29 d'octubre, pel qual s'establia l'ordenació dels ensenyaments universitaris oficials (posteriorment derogada pel RD 882/2021, de 28 de setembre)⁷.

Al 2006, l'Agència Nacional d'Avaluació de la Qualitat i l'Acreditació (ANECA) va publicar, en col·laboració amb les universitats i el Consell General de Col·legis Oficials de Farmacèutics (CGCOF), el Llibre blanc sobre el títol de grau de farmàcia, com a pas previ a l'adaptació dels plans d'estudi de farmàcia a l'EEES¹¹. Mitjançant l'Ordre 2137/2008, de 3 de juliol, s'establia el pla d'estudis de grau de farmàcia, el qual passava a tenir una extensió de 300 crèdits ECTS (1 crèdit ECTS equivalia a 25-30 hores lectives) i una durada de 5 anys, i també establia els coneixements, les habilitats i els set mòduls competencials obligatoris (de química, de física i matemàtiques, de biologia, de farmàcia i tecnologia, de medicina i farmacologia, de legislació i farmàcia social, i de pràctiques tutelades i treball fi de grau), denominades matèries troncales en els plans d'estudis dels llicenciats en farmàcia, els quals havien d'adquirir els graduats en farmàcia⁷.

A Catalunya, abans del Pla de Bo-

lonya, la facultat de farmàcia de la Universitat de Barcelona (UB) tenia un pla d'estudis de llicenciatura (publicat al BOE el 23/10/2002) amb una durada de 5 anys (2 anys pel 1r cicle i 3 anys pel 2n cicle) i una extensió de 345 crèdits, dels quals 264 eren crèdits troncats (1 crèdit equivalia a 10 hores lectives)⁷. Al 2014, es va acabar el monopoli dels estudis de farmàcia per part de la UB, ja que es va aprovar un nou grau de farmàcia a la universitat Blanquerna-Ramon Llull. També al 2014, la UB va obtenir l'autorització per impartir el doble grau de Farmàcia-Dietètica humana i nutrició (393 crèdits ECTS i 6 anys acadèmics). Actualment el grau de farmàcia de totes dues universitats catalanes té una extensió de 300 crèdits ECTS i una durada de 5 anys acadèmics. L'oferta en cursos de postgrau s'ha diversificat enormement, i tenen una extensió de 60-120 crèdits ECTS i una durada 1-2 anys acadèmics. Els cursos de doctorat tenen una extensió i una durada variable (veure pàgines web de totes dues universitats)

La formació del farmacèutic especialista

Les especialitats farmacèutiques, que donaven dret a l'obtenció del títol de farmacèutic especialista varen ser regulades inicialment mitjançant el RD 2708/1982, de 15 d'octubre, pel qual es regulen els estudis d'es-

pecialització i l'obtenció del títol de Farmacèutic Especialistes. La formació FIR (Farmacèutic Intern Resident) va ser la via per obtenir el títol en les especialitats que requereixen una formació hospitalària, mentre que per a les especialitats que no requereixen una formació hospitalària, la formació es realitzava en centres i institucions acreditades i en escoles professionals reconegudes⁵. Posteriorment, el RD 2708/1982 es va modificar pel RD 183/2008, de 8 de febrer, el qual va suprimir totes les especialitats que no requerien formació hospitalària (excepte Farmàcia Industrial i Galènica) i l'accés a les especialitats que requerien formació hospitalària es varen fer compatibles a altres estudis de grau (excepte la Farmàcia Hospitalària que era d'accés exclusiu pel graduat en farmàcia). Des del 2008, la residència (FIR) és l'única via que té el farmacèutic per a obtenir el títol de farmacèutic especialista en les especialitats següents: Farmàcia hospitalària; Anàlisis clíniques; Bioquímica clínica; Immunologia; Microbiologia i Parasitologia; Radiofarmàcia; Farmàcia Industrial i Galènica¹². A la taula 1 mostrem, de manera desglossada, el número de places FIR ofertes els darrers anys¹². A la figura 1 observem l'evolució ascendent del nombre de places FIR, assolint al curs 2023-2024 el seu màxim històric¹³.

Taula 1. Convocatòries FIR i nombre de places disponibles. Període 2020-2024¹².

Especialitat	Curs 2020/21	Curs 2021/22	Curs 2022/23	Curs 2023/24
Anàlisis clíniques	43	57	51	58
Bioquímica clínica	14	16	14	16
Farmàcia hospitalària	153	171	179	192
Immunologia	3	3	5	4
Microbiologia i parasitologia	46	55	51	62
Radiofarmàcia	8	7	8	8
TOTAL	267	309	308	340



La formació continuada

Un cop assolida la titulació, tant el/la graduat/da com el/la tècnic/a farmacèutic/a ha d'actualitzar els seus coneixements i la seva capacitat en el seu desenvolupament professional, la qual cosa es pot fer a través d'un programa de formació continuada, de l'assistència a congressos, jornades, cursos i seminaris o de la consulta de les revistes professionals o altres mitjans de comunicació.

Un dels principals objectius dels col·legis de farmacèutics es la formació continuada. Aquestes institucions, a partir de les propostes formatives de les

diferents vocalies, aproven el pla anual de formació, el qual tradicionalment ha estat majoritàriament presencial. A partir del 2010, els Col·legis Oficials de Farmacèutics de Madrid (COFM) i de Barcelona (COFB) varen engegar una plataforma de formació online anomenada AGORA SANITÀRIA. En els 10 primers anys d'existència (2010-2020) s'han realitzat una mitjana de 70 cursos l'any (amb 5 o 6 novetats anuals), han hagut 90.000 inscripcions, han intervingut més de 30 laboratoris com a patrocinadors i s'han adherit 7 col·legis a la plataforma. Al 2020, arran de la pandèmia de COVID-19, el COFB va detectar un creixement sense pre-

cedent de les interaccions en les xarxes socials respecte al 2019 (185% a Twitter, 251% a LinkedIn, 755% a Facebook i un nou compte a Instagram, al desembre 2020), la seva Junta va editar diversos vídeos (amb més de 50.000 reproduccions), i els diferents espais webs del COFB varen rebre un total de 4.974.000 visualitzacions¹⁴. També, arran de la pandèmia, s'ha potenciat la formació híbrida (presencial i virtual alhora) amb l'adaptació dels espais de formació col·legial¹⁵.

Respecte als congressos, jornades, seminaris i similars, són entorns de relació professional i personal on compartir experiències i coneixe-

Taula 2. Els congressos i els seus mitjans de comunicació de les principals entitats farmacèutiques (elaboració pròpia)

INSTITUCIÓ	ANY DE FUNDACIÓ	CONGRES	MITJANS DE COMUNICACIÓ			
			REVISTES	ALTRES	APP	PÀGINA WEB
Asociación Española de Laboratorio Clínico (AEFA)	1969	Congreso LABCLIN (18 ed. en 2024)	Revista de medicina de laboratorio Revista del laboratorio clínico	Butlletí	NO	https://www.aefa.es/
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)	1955	Congreso SEFH (69 ed. en 2024)	Farmacia hospitalaria (revista)	Infografies	SÍ	https://www.sefh.es/
Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)	1995	Congreso SEFAP (27 ed. en 2024)	---	Monografies	NO	https://www.sefap.org/
Asociación Española de Farmacéuticos de la industria (AEFI)	1978 (secció catalana)	Symposium AEFI (42 ed. en 2024)	Pharmatech	Blog	NO	https://aefi.org/
Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC)	2000	Congreso SEFAC (11 ed. en 2024)	---	Monografies	NO	https://www.sefac.org/
Sociedad Española de Farmacia rural (SEFAR)	2010	---	---	Monografies	SÍ	https://www.sefar.org.es/
Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC)	1984	Jornadas de la SCFC (29 ed. al 2024)	---	Memòries	NO	https://www.scfarmclin.org/index.php
Societat Catalana d'Història de la Farmàcia (SCHF)	1991	Jornadas historia de la farmacia (16 ed. al 2023)	Revista SCFC (des del 2006)	Monografies Llibres	NO	https://schf.cat/
COFB	1898	INFARMA	Circular farmacèutica	Blog ITACA	NO	https://farmaceutics.cofb.net/ https://www.farmaceuticonline.com/
CCFC	1985	Jornada del CCFC	---	Memòries	NO	https://www.ccfc.cat/
Reial Acadèmia de Farmàcia d Catalunya	1956	---	---	Butlletí informatiu	NO	https://rafc.cat/

ments i per això tenen la consideració d'actes formatius de primer nivell. Les corporacions i les societats científiques farmacèutiques són les encarregades d'organitzar d'aquests grans esdeveniments, que mobilitzen tot el sector. Molts són els congressos que s'organitzen al nostre territori i resulta impossible enumerar-los tots. No obstant això, pel seu impacte internacional cal destacar la celebració a Barcelona (al 2016 i al 2023) de la Convention on Pharmaceutical Ingredients (CPHI), la major fira internacional de la indústria farmacèutica i química¹⁶; a nivell estatal cal destacar INFARMA, el congrés anual més important dedicat al sector de l'oficina de farmàcia i als àmbits dels medicaments i la para-farmàcia, coorganitzat en anys alterns pel COFB i el COFM, el qual ja està plenament consolidat¹⁵. A Catalunya també s'han celebrat altres congressos estatals com per exemple el 67è congrés de la Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària (Barcelona, 2022) o els I i V congressos de la Societat Espanyola de Farmàcia Comunitària (Tarragona 2004 i Barcelona 2012). A nivell català són importants les jornades d'història de la farmàcia que organitza la Societat Catalana d'Història de la Farmàcia (SCHF), les quals s'organitzen cada dos anys i que al 2023 va assolir la XVI edició (veure pàgina web de les diverses associacions)

Respecte a les publicacions, les revistes professionals han estat el mitjà de comunicació tradicional utilitzats per les institucions farmacèutiques per fer difusió de les seves novetats. En aquests darrers 25 anys, la transformació informativa ha estat molt gran ja que, per una banda, s'ha passat de les revistes en suport paper a les revistes en suport digital i, d'altra banda, han aparegut altres formes de comunicació, com les pàgines web (a finals del segle XX); les plataformes digitals (Far-

maceuticOnline del COFB, 2001); els cercadors de publicacions (Pubmed, 1996; Dialnet, 2002; Google acadèmic, 2004; etc.); i les aplicacions APP associades als telèfons mòbils (2008) les quals s'han generalitzat després de la pandèmia de COVID-19⁸ (taula 2).

LES INSTITUCIONS FARMACÈUTIQUES

En aquest àmbit farem referència: als col·legis professionals; al consell de col·legis; a les facultats de farmàcia; a les institucions històriques; i a les associacions farmacèutiques.

Els col·legis professionals

Al 2023 es va complir el 125è aniversari de la constitució dels col·legis farmacèutics a Espanya. En aquest sentit, el COFB, ha publicat en format on-line el llibre titulat "Espigolant en els darrers 25 anys 1999-2023 del Col·legi de Farmacèutics de la Província de Barce-

lona" (2023)¹⁷, el qual fa un repàs a la vida col·legial dels darrers 25 anys, i es pot considerat la segona part del llibre titulat "Apunts d'un segle del Col·legi Oficial de Farmacèutics de la província de Barcelona" el qual es va publicar en suport paper (1998)¹⁸ i ara ha estat reeditat en format digital (2023).

Els col·legis oficials de farmacèutics tenen un àmbit territorial provincial. Mitjançant les memòries publicades pel Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya (CCFC) disposem de les dades dels farmacèutics col·legiats als 4 col·legis provincials distribuïts per edat i sexe (taula 3), per la seva situació laboral (taula 4) i per vocalies (taula 5) pel període 2009-2019 (pàgina web <https://www.ccfc.cat/>). Respecte la taula 3 s'observa un increment dels col·legiats jubilats i de les dones respecte als homes. Respecte la taula 5 cal destacar que l'oficina de farmàcia

Taula 3. Distribució per grups d'edat i sexe dels farmacèutics col·legiats a Catalunya. Període 2009-2019^{8,19}

Grups d'edat	2009				2019			
	Homes	Dones	Total (n)	Total (%)	Homes	Dones	Total (n)	Total (%)
>65 anys	486	560	1.046	10,6	652	1.070	1.722	15,2
64-55 anys	490	818	1.308	13,2	586	1.561	2.147	19
54-45 anys	630	1.679	2.309	23,3	693	2.274	2.967	26,3
44-35 anys	675	2.241	2.916	29,5	506	1.962	2.468	21,8
< 35 anys	455	1.866	2.321	23,4	515	1.485	2.000	17,7
TOTAL (n)	2.736	7.164	9.900	---	2.953	8.363	11.316	---
TOTAL (%)	28	72	---	100	26	74	---	100

Taula 4. Distribució per situació laboral dels farmacèutics col·legiats a Catalunya. Període 2009-2019^{8,19}

Situació laboral	COFB		COFGi		COFL		COFT		CATALUNYA	
	2009	2019	2009	2019	2009	2019	2009	2019	2009	2019
Exercent	7.073	7.502	702	821	434	438	677	752	8.886	9.513
No exercent (en actiu)	446	945	42	64	21	34	63	53	572	1.084
No exercent (jubilat)	362	525	20	63	30	51	30	68	442	707
TOTAL	7.881	8.972	764	948	485	523	770	873	9.900	11.316



és l'àmbit professional al qual es dedica la gran majoria dels farmacèutics col·legiats (superior al 50%), que el sector industrial està molt concentrat a la província de Barcelona (95%), que els sectors amb un major creixement han estat la fitoteràpia-homeopatia (del 1,5% al 4,6%), l'alimentació, nutrició i

dietètica (del 6,95% al 8,7%) i la dermofarmàcia (del 7,6 al 8,6%). També s'observa un progressiu descens dels farmacèutics dedicats a les anàlisis clíniques (del 3,2% al 1,9%) i a la salut pública i administració sanitària (del 1,6% al 0,95%) com a conseqüència dels canvis legislatius que els obliguen

a competir amb noves professions sanitàries^{8,19}.

El Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya (CCFC)

El CCFC, constituït el 12 de febrer de 1985, i de conformitat amb el que disposa la Llei 7/2006 de 31 de maig, és

Taula 5. Nombre de farmacèutics col·legiats a Catalunya adscrits a les diferents vocalies. Període 2009-2019^{8,19}

COFB			COFGi			COFL			COFT			CATALUNYA	
Vocalia	2009	2019	Vocalia	2009	2019	Vocalia	2009	2019	Vocalia	2009	2019	2009	2019
Alimentació i Nutrició	421	460	Alimentació i Nutrició	125	344	Alimentació	210	155	Alimentació, Nutrició, Dietètica	92	295	848	1254
Anàlisi	250	173	Laboratoris clínics	61	28	Analistes	34	16	Analistes	46	53	391	270
Atenció primària	37	48	---	---	---	---	---	---	---	---	---	37	48
Dermofarmàcia i productes sanitaris	205	229	Dermofarmàcia	318	517	---	---	---	Dermo-farmàcia	411	493	934	1.239
Distribució	101	104	Distribució	2	10	Indústria, distribució i medicaments veterinaris	188	135	Farmacèutics de magatzem de distribució	5	6	310	261
			Distribució medicaments ús animal	14	6								
Hospitals	277	269	Farmàcia hospitalària	35	59	Serveis de farmàcia i dipòsits de medicaments	25	25	Farmacèutics d'hospital	30	46	367	399
Indústria	474	414	Indústria	6	11	---	---	---	Farmacèutics d'indústria	19	12	499	437
Investigació i docència	55	55	---	---	---	Formació continuada, docència i recerca	485	523	Promoció i docència professional	3	4	543	582
Oficina de farmàcia	4975	6458	Oficines de farmàcia	602	632	Oficina de farmàcia	337	359	Oficina de farmàcia	366	390	6280	7839
Ortopèdia	690	599	Ortopèdia	130	210	Ortopèdia, òptica, optometria i audiopròtesi	52	55	Ortopèdia	64	52	984	1045
---	---	---	Òptica i acústica audioprotètica	20	107				Optometria, òptica i acústica audiomètrica	28	22		
Plantes medicinals i homeopatia	166	182	Homeopatia i Fisioteràpia	---	236	---	---	---	Homeopatia i fitoteràpia	20	242	186	660
Salut Pública	72	74	Farmacèutics titulars i Salut Pública	27	11	Farmacèutics d'institucions i Salut Pública	55	35	IFM, medi ambient i administració públiques	37	16	191	136
---	---	---	De números [adjunts]	222	302	---	---	---	Farmacèutics adjunts	288	270	681	911
			Atenció farmacèutica	171	339								
Total	7723	9065		1733	2812		1386	1303		1349	1901	12.191	14.399

una corporació de dret públic amb personalitat jurídica i plena capacitat que constitueix l'òrgan suprem representatiu dels quatre col·legis de farmacèutics existents a Catalunya. Des del CCFC es marquen i es planifiquen les directrius comunes i es fa una tasca de coordinació entre els quatre col·legis, mentre que els col·legis tenen un paper decisiu en l'execució d'aquestes directrius i en la interlocució única amb els seus col·legiats. La Junta del CCFC està constituït per 10 membres: quatre Consellers o Conselle-

res nats, que seran els president/es de cadascun del quatre col·legis catalans i sis Consellers o Conselleres elegits lliurement (tres pel Col·legi de Barcelona i un per cadascun dels col·legis de Girona, Lleida i Tarragona)^{8,19}.

El CCFC té per objecte la representació de la professió farmacèutica davant la Generalitat de Catalunya i l'Administració General de l'Estat. Per altra banda, el CCFC manté les relacions necessàries amb el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

(CGCOF), òrgan de representació, coordinació i cooperació de tots els col·legis oficials de farmacèutics i dels consells de col·legis d'Espanya. El CCFC es l'interlocutor amb el Cat-Salut en la negociació del Concert d'Atenció farmacèutica, així com dels projectes relacionats amb l'oficina de farmàcia: de la recepta electrònica i de la cartera de serveis. El CCFC també té una participació activa en el procés d'elaboració i modificació de les disposicions legals que afecten al col·lectiu i el representa en les diverses comissions o consells assessors en què es demana la seva participació^{8,19}.

Taula 6. Distribució provincial del nombre d'oficines de farmàcia, per cada 1.000 habitants. Període 2009-2019^{8,19}

Col·legi provincial	ANY 2009			ANY 2019		
	Oficines de Farmàcies	Habitants	Oficina de farmàcia per cada 1.000 habitants	Oficines de Farmàcies	Habitants	Oficina de farmàcia per cada 1.000 habitants
COFB	2.222	5.452.609	0,41	2.329	5.628.011	0,41
COFGi	318	737.621	0,43	357	765.775	0,47
COFL	190	432.482	0,44	198	432.643	0,46
COFT	324	798.893	0,41	343	803.471	0,43
CATALUNYA	3.054	7.416.605	0,41	3.227	7.629.889	0,42

Font: IDESCAT per la població. Memòries del CCFC per les oficines de farmàcia.

Les facultats de farmàcia

Com ja s'ha esmentat anteriorment, dues són les facultats de farmàcia a Catalunya: la Universitat de Barcelona (des del 1845) i a la Universitat Ramon Llull-Blanquerna (des del 2014). Per a conèixer la història dels estudis de farmàcia a Catalunya es pot consultar les obres següents: "Historia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona (1845-1900)" (1989)²⁰; i "La Facultad de Farmàcia: avatars d'un projecte universitari" (2008)²¹.

Taula 7. Dades estructurals de la indústria farmacèutica espanyola. Període 2000-2018³⁵

	2000	2010	2015	2016	2017	2018	Incremento anual promedio 2000-2018	% Total industrial 2018
Número de empresas	340	300	343	350	353	366	0,4%	0,2%
Cifra de negocios (M€)	9048	14895	13672	13728	13541	14197	2,5%	2,2%
Producción (M€)	7952	12743	13043	13080	12885	13721	3,1%	2,3%
Valor añadido (VA) (M€)	3490	4091	4595	4783	4653	4909	1,9%	3,3%
Gasto en I+D (M€)	297	966	917	1183	1170	1026	7,1%	18,9%
Nº ocupados	36995	39932	37121	41102	42653	45216	1,1%	2,0%
Nº empleados en I+D (EJC)	2917	4665	4859	4956	5192	5168	3,2%	12,0%
VA por empleado (€)	94300	128100	117461	116380	109096	108568	0,8%	
Exportaciones (M€)	2438	9106	10645	10683	10905	10697	8,6%	4,2%
Importaciones (M€)	4372	12097	13690	13689	13807	14960	7,1%	5,8%
Saldo comercial (M€)	-1934	-2991	-3044	-3006	-2902	-4263	4,5%	

Nota: EJC: equivalentes a jornada completa

Fuente: INE (Estadística Estructural de Empresas del Sector Industrial, Encuesta sobre Actividades de I+D, Encuesta sobre Innovación en las Empresas), Eurostat, Secretaría de Estado de Comercio^{17,18,26,29}



Les institucions històriques

Dues són les institucions que cal destacar: l'Institut medicofarmacèutic de Barcelona (fundat al 1898 i actualment ubicat a la Facultat de Farmàcia de la UB) i la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (fundada al 1955, pàgina web <https://rafc.cat/>). Per a conèixer la història d'aquestes dues institucions es pot consultar el llibre "Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 50 anys" (2006)²²; i els articles següents: "Aportació de l'Institut Medicofarmacèutic de Catalunya a la facultat de medicina i l'Hospital Clínic de Barcelona (1906-1936)" (2006)²³, i "L'Institut Medicofarmacèutic de Catalunya durant el conflicte (1936-1942)" (2008)²⁴.

Les associacions farmacèutiques

En aquest àmbit cal diferenciar entre les societats farmacèutiques, les patronals farmacèutiques i les ONG. Les societats farmacèutiques responen a un interès científic (taula 2). Les patronals farmacèutiques responen a un interès econòmic i les troben al sector industrial (Farmaindústria); al sector de la distribució (FEDIPAR o Federación Nacional de Distribuidores Especialidades Farmacéuticas i ANEFP o Asociación Nacional de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias); i al sector de l'oficina de farmàcia (FEFE o Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles i FEFAC o Federació d'Associacions de Farmàcies de Catalunya). Les ONG responen a un interès solidari i trobem les següents: Farmacéuticos mundi; Farmacéuticos sin fronteras; Farmacéuticos en acción; Apotecaris solidaris; i Fundación el Alto²⁵.

LES COMPETÈNCIES FARMACÈUTIQUES

En aquest àmbit farem referència a l'article 6.2.b de la Llei 44/2003, de 21 de novembre, d'ordenació de les professions sanitàries abans esmentat.

Sobre el medicament

Aquí en parlarem de les oficines de

farmàcia (OF), dels magatzem de distribució i del sector industrial²⁶ (figura 2)

Les oficines de farmàcia

Pel període 2009-2019, el nombre d'oficines de farmàcia per cada 1.000 habitant es homogeni i constant a tot el territori (taula 6) i la xarxa d'oficines de farmàcia està àmpliament distribuïda al territori: hi havia una OF per cada 2.448 habitants al 2009 i una OF per cada 2.361 habitants al 2019; per cada farmacèutic comunitari hi havia 1.154 habitants al 2009 i 932 habitants al 2019^{8,19}.

Una de les major preocupacions sanitàries és el control de la despesa farmacèutica, amb un creixement constant en el nombre de receptes dispensades (figura 3). Al juny-octubre de 2012 es produeix una reforma en el copagament dels medicaments que trencarà aquesta tendència amb les mesures següents: l'euro per recepta (del 23 de juny de 2012 al 15 de gener de 2013), la reforma del copagament estatal (des de l'1 de juliol de 2012) i el desfinançament de més de 400 medicaments (a partir de l'1 de setembre de 2012). Els resultats positius no varen trigar en arribar: reducció de les receptes dispensades del 13,3% i del 22,6% als 3 i 6 mesos respectivament de l'entrada en vigor de l'euro per recepta i del 24,8% als 10 mesos (desfinançament i copagament del 10% pels pensionistes i del 40%, 50% i 60% per les persones actives segons la renda). Al 2015 s'inverteix la situació i s'assoleixen nivells de consum propers al 2006²⁷.

La revolució tecnològica arriba a l'oficina de farmàcia. Cal destacar la implantació progressiva de la recepta electrònica (2007-2010) com un mecanisme més en el control de la despesa farmacèutica²⁸, la regulació de la venda per internet dels medicaments humans i veterinaris no subjectes a prescripció (RDI 1/2015)²⁹ i l'ús obligatori en la dispensació del codi Datamatrix (2019) com un mecanisme de lluita contra els medicaments falsificats³⁰.

Els nous posicionaments professionals arran de la pandèmia de COVID-19

A finals del segle XX, l'oficina de farmàcia s'actualitzarà i passarà de l'exclusiva dispensació dels medicaments a la definició d'una Cartera de Serveis en la qual s'han d'incloure la prestació dels serveis de l'atenció farmacèutica, i aquest nou enfocament passarà a denominar-se farmàcia comunitària⁵. Aquesta trajectòria es va iniciar al 1995 amb la signatura del primer Concert d'atenció farmacèutica entre el Servei Català de la Salut (Cat-Salut) i el CCFC (i posteriors modificacions al 2010 i al 2020)³¹. Catalunya va ser pionera a Europa en la integració d'activitats preventives i assistencials al si de les farmàcies comunitàries (al 1997 es va publicar el Llibre Blanc per la integració de les activitats preventives a les oficines de farmàcia)⁵. Al 1998 es va incorporar al concert el primer servei, el programa de manteniment amb metadona i al 2012 es varen incorporar els dos serveis següents: el programa per la determinació del risc d'infecció del VIH per mitjà del test ràpid i el programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte. Al 2014 es va incorporar el servei de seguiment farmacoterapèutic amb sistemes personalitzats de dosificació (SPD)³¹. Al 2017 es va crear la Xarxa de Farmàcies Sentinelles pel desenvolupament de vuit activitats relacionades amb la farmacovigilància, la vigilància sindròmica i monitoratge dels medicaments i l'anàlisi de l'ús desviat o recreatiu dels medicaments; i al 2019 es va incorporar l'activitat de vigilància de la grip (programa PIDIRAC)³².

Amb l'arribada de la pandèmia de COVID-19 es va visualitzar el paper que ja venia desenvolupant la farmàcia comunitària i que davant del col·lapse del sistema sanitari calia potenciar. En aquest context es va signar al 2020 el nou conveni CatSalut-CCFC, el qual es va desplegar amb la signatura, el 9 de febrer de 2021, del conveni de col·laboració entre el CatSalut-CCFC amb l'objecte de desenvolupar projectes destinats a fomentar el desplegament de l'atenció farmacèutica comunitària en el Sistema Públic de Salut de Catalunya³¹. Durant la pandèmia també es varen signar altres convenis relacionats amb la campanya mascareta (abril de 2020) i del test d'antigen ràpid o TAR (juliol de 2021). Amb el final de la fase aguda de la pandèmia de COVID-19 (abril 2022) els reptes més importants que té per endavant la farmàcia comunitària són dos: la plena integració en l'atenció primària i la consolidació una xarxa de farmàcia sentinelles en tasques de salut pública³³.

Els magatzem de distribució

En els primers anys d'aquest segle s'ha produït una gran expansió del sector de la distribució farmacèutica. Així el nombre de magatzems distribuïdors al 1999 eren de 28 a Catalunya i 194 a Espanya i al 2018 eren de 87 a Catalunya i 384 a Espanya. La distribució farmacèutica es troba molt concentrada, de manera que al 2018, la quota del mercat a l'Estat Espanyol era la següent: Grup Cofares 29%; Bida-Farma 26,24%; Unnefar 12,11%; Grup Hefame 11,05%; Alliance Healthcare 10,61%, Fedefarma 6,09% i la resta 4,9%. Un altra qüestió rellevant és la contenció de la despesa farmacèutica, orientada en aquest cas cap a la disminució dels marges de beneficis de la distribució farmacèutica²⁶ (figura 4).

Arran de la pandèmia de COVID-19 i per tal d'evitar el desabastiment dels medicaments, tant la farmàcia comunitària

com la distribució farmacèutica varen ser considerats serveis essencials³³.

La indústria farmacèutica

Un dels trets característics de la indústria farmacèutica espanyola es la seva concentració territorial. Segons les dades del 2020, a Catalunya hi trobem el 38,8% (90/232) dels laboratoris fabricants; el 39,9% (89/223) i el 37% (47/125) dels laboratoris fabricants de medicaments d'us humà i de medicaments en investigació, respectivament; el 43,8% (39/89) dels laboratoris importadors; i el 43,7% (55/126) dels

laboratoris d'autorització de comercialització³⁴. Segons dades del 2018, la indústria farmacèutica espanyola es un sector important en l'economia del país, ja que genera llocs de treball de qualitat (el 59% dels treballadors directes són graduats universitaris), productivitat (109.000 euros per treballador), progrés tecnològic (dedica el 5,6% de la xifra de negocis a la innovació tecnològica) i competitivitat industrial (suposa el 23% de totes les exportacions en tecnologies innovadores). Al 2018, la indústria farmacèutica genera un total de 200.000 llocs de treball: 40.000 són directes,

Figura 1. Nombre de places FIR. Període 2000-2024¹²⁻¹³ (adaptat)

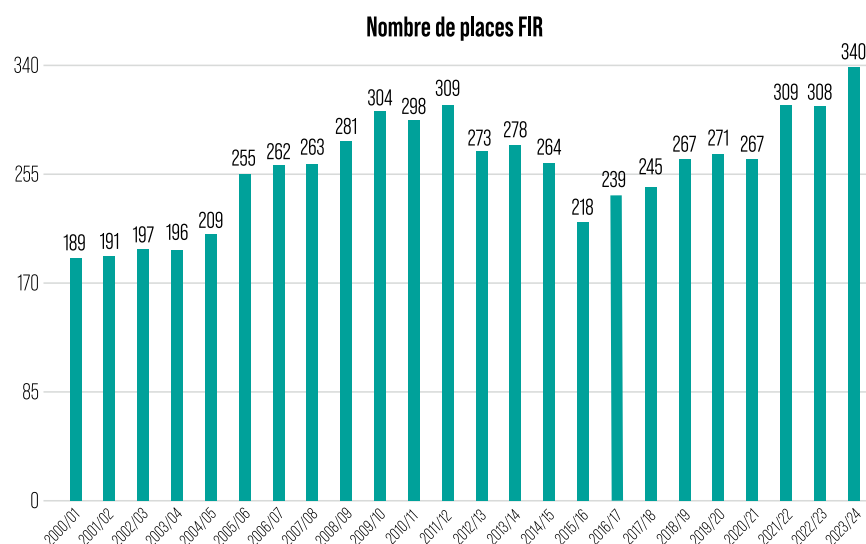
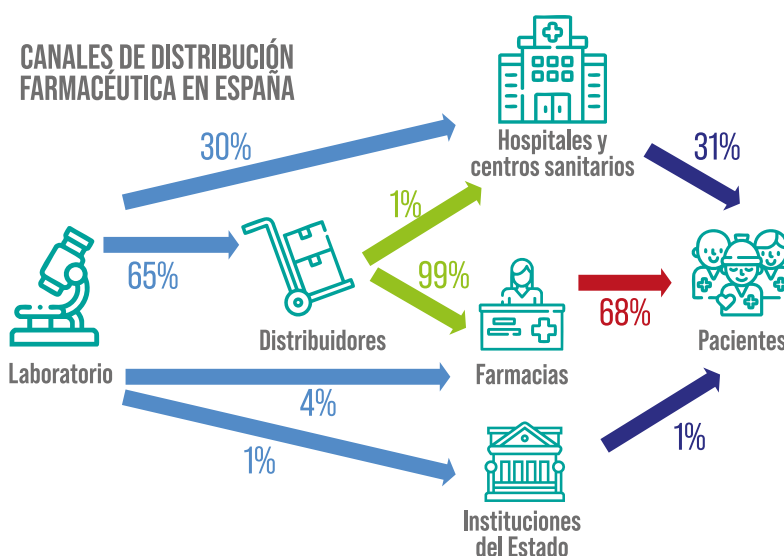


Figura 2. La cadena de distribució del medicament a Espanya. Any 2013²⁶.



95.000 son indirectes i 65.000 son in-
duïts i tot i representar només el 0,18%
de la indústria espanyola, genera entre
d'altres, el 4,2% de les exportacions i el
20% de les despeses en i+D (taula 7,
columna de la dreta)³⁵.

Arran de la pandèmia de la CO-
VID-19, la indústria farmacèutica va in-
crementar les exportacions del 2022 en
un 53% respecte al 2021 (de 17.563 a
26.818 milions d'euros, en gran mesura
per l'impacte conjuntural de les vacu-
nes COVID-19. Sense l'efecte de les
vacunes, es va produir un increment
del 12,8%, passant de 12.825 milions al
2021 a 14.465 milions al 2022. Anterior-
ment, les exportacions farmacèutiques
estaven al voltant dels 10.500-11.000 mi-
lions (període 2012-2018) i dels 12.099-

12.870 milions (període 2019-2020)³⁶.

Sobre el laboratori d'anàlisi clínics

En aquest àmbit sectorial, el far-
macèutic adquireix la seva compe-
tència a través de la via FIR (taules
1 i 5). Les tasques que realitza són
les determinacions analítiques (quí-
miques, bioquímiques, hemàtiques
i microbiològiques) i els cribratges.
Treballen tant en el sector privat com
en la sanitat pública^{8,12,19}. Arran de la
pandèmia de COVID-19, juntament
amb la farmàcia hospitalària, es varen
elaborar protocol dirigits als equips
assistencials, sobre les proves de
diagnòstic de la COVID-19 (recollida
i transport de mostres, i interpretació
dels resultats)³³.

Entre un futur incert i apassionant darrera la Intel·ligència Artificial (IA)

Sobre el seguiment farmacoterapèutic

En aquesta competència profes-
sional intervenen els farmacèutics
d'hospital, els farmacèutics d'atenció
primària i els farmacèutics comunitari.
Arran de la pandèmia de COVID-19,
aquests tres sectors varen haver d'ac-
tuar de manera coordinada³³. Una de
les actuacions coordinades va consistir
en que el Cat-Salut va publicar, al juny
de 2021, el document de bones pràcti-
ques per al lliurament de proximitat de
la medicació hospitalària de dispensa-
ció ambulatoria (MHDA), en el qual es
varen modificar els circuit per garan-
tir l'accés del medicament al pacient
ambulatori hospitalari³⁷ (figura 5). Una
altra actuació coordinada va ser esta-
blir diversos circuits per a garantir la
renovació dels plans terapèutics dels
pacients sense la necessitat de des-
plaçament al seu CAP³³.

La farmàcia hospitalària

A Catalunya, el nombre de Serveis de
Farmàcia Hospitalària (SFH) s'ha reduït:
de 135 al 2009 (84 a Barcelona, 15 a Gi-
rona, 6 a Lleida i 30 a Tarragona) a 118 al
2019 (92 a Barcelona, 10 a Girona, 6 a
Lleida i 10 a Tarragona). El SFH es el lloc
de treball majoritari del farmacèutic d'hos-
pital, amb les funcions de proporcionar les
necessitats farmacèutiques dels pacients
hospitalaris i del seu àmbit d'influència,
així com altres activitats orientades a
l'ús adequat, segur i cost-efectiva dels
medicaments i productes sanitaris^{8,19}. El
nombre de places dels darrers anys s'han
incrementat considerablement¹² (taula 1).
Les condicions de la formació sanitària
especialitzada en l'àmbit hospitalari ha
quedat regulada pel RD 183/2008, el qual
estableix, entre altres qüestions, que les

Figura 3. Nombre de receptes dispensades a Catalunya. Període 2003-2012²⁷.

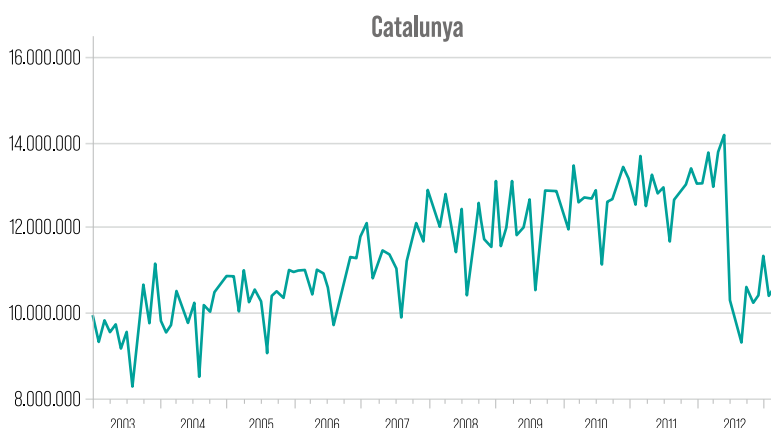
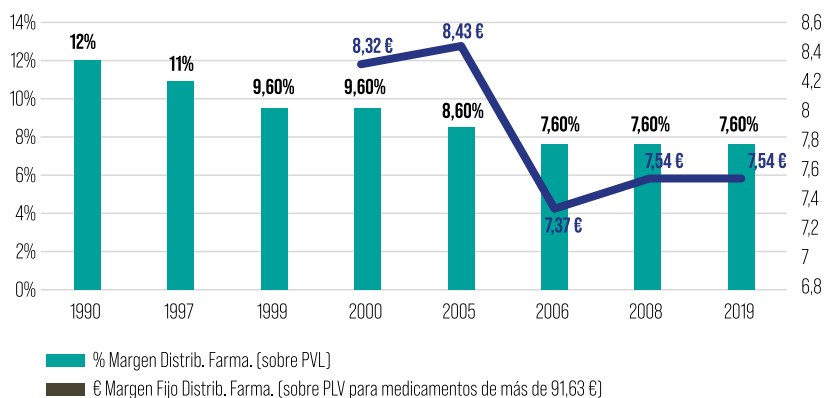


Figura 4. Evolució del marge de beneficis al mercat espanyol sobre el Preu de Venda al Laboratori (PVL)²⁶.



comissions de docència hospitalàries elaboraran protocols escrits d'actuació per graduar la supervisió de les activitats de duen a terme els residents (article 15.5)³⁸. També han estat regulades per la Guia de bones pràctiques en la preparació dels medicaments en els SFH (Ministeri de Sanitat, 2014)³⁹.

La farmàcia d'atenció primària

Tot i que el farmacèutic d'atenció primària va aparèixer al 1985, encara és una figura que no està plenament desplaçada al territori. Les funcions que realitza són molt similars a les que es realitzen als SFH de manera que molts farmacèutics especialitzats en farmàcia hospitalària ocupen llocs de treball en els centres d'atenció primària. Tant és així que al 2020, la Sociedad Espanyola de Farmàcia Hospitalària (SEFH) va proposar l'especialitat única de Farmàcia Hospitalària (FH) i Farmàcia d'Atenció Primària (FAP) amb la denominació de Farmàcia Clínica i Terapèutica⁴⁰.

Tot i que la pandèmia de COVID-19 ha visualitzat moltes qüestions, el cert és que la col·laboració entre la farmàcia d'atenció primària (FAP) i la farmàcia comunitària (FC) ja s'estava produint abans. Així, al 2017, el COFB ja havia publicat el document "Programa de col·laboració entre la FAP i la FC"⁴¹.

Sobre la vigilància de la salut pública

Arran de la Llei 7/2003, de 25 d'abril, de protecció de la salut (LPS), els antics farmacèutics titulars interins sense oficina de farmàcia es varen integrar als Cos superior salut pública i arran de la Llei 18/2009, de 22 d'octubre, de salut pública (LSP) varen desaparèixer els partits farmacèutics i a extingir el Cos de farmacèutics titulars, amb la progressiva jubilació dels farmacèutics titulars interins amb oficina de farmàcia, procés que culminarà cap al 2035⁴². Amb aquesta nova organització de la salut pública a Catalunya, en pocs anys es continuarà reduint el nombre de farmacèutics que es dediquin

a la salut pública^{8,19} (taula 5), no només per l'amortització de places sinó també per la pèrdua d'una via exclusiva d'ingrés a l'administració de la Generalitat. El farmacèutic podrà continuar treballant en l'administració en tasques de salut pública (protecció i promoció de la salut, prevenció de la malaltia, vigilància epidemiològica, etc.) però l'ingrés ha deixat de ser col·lectiu per fer-ho a títol individual⁴².

Arran de la pandèmia de COVID-19 els farmacèutics de salut pública varen donar suport als equips de vigilància epidemiològica, en tasques relacionades amb els centres residencials de la gent gran. També es va veure el gran potencial de la farmàcia comunitària, per la seva proximitat a la població i per l'experiència acumulada en la xarxa de farmàcies sentinel·les³³. Segurament el futur del farmacèutic en la salut pública es produirà des de la farmàcia comunitària, amb la seva integració a l'atenció primària, on podrà prestar els serveis de promoció de la salut, d'educació sanitària i de vigilància de la salut; i amb el desenvolupament de la xarxa de farmàcies sentinel·les, destinades a les funcions de monitoratge i d'intervencions en salut pública que s'estableixin^{33,42}.

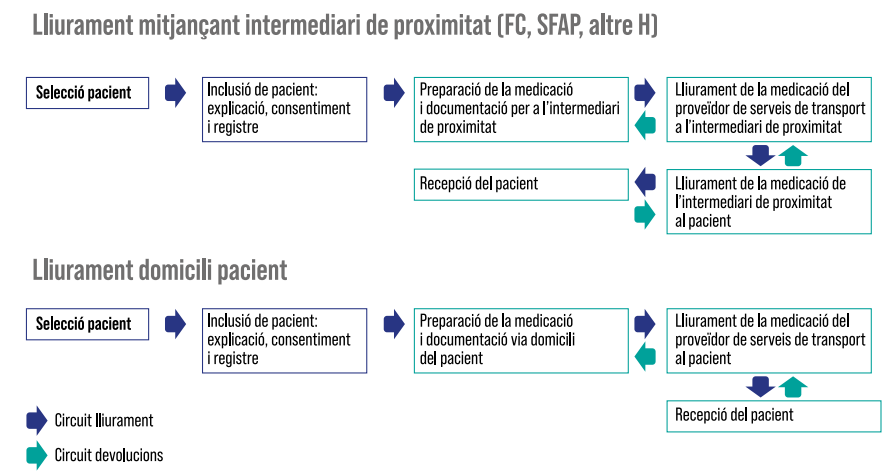
CONCLUSIÓ

En el període d'estudi, l'evolució de la professió farmacèutica ha estat modulada per diversos factors: 1, La

reforma universitària del Pla Bolonya; 2. El desenvolupament informàtic i tecnològic, cap a una transformació digital; 3. El desenvolupament de l'atenció farmacèutica comunitària, en tres línies estratègiques: la promoció de la salut i la prevenció de la malaltia, l'accessibilitat i coordinació assistencial, i el seguiment farmacoterapèutic; i 4. La gestió de la pandèmia de COVID-19.

Amb tot, el futur és incert i no sabem que ens depara. M'agradaria acabar amb les paraules pronunciades al final a la conferència "El futur de la professió farmacèutica en el món de la Intel·ligència Artificial" organitzada pel COFB al novembre de 2023, com a part dels actes commemoratius del 125è aniversari de la creació dels col·legis oficials provincials de farmàcia: *"El futur no s'endevina, ni està predeterminat. El futur s'imagina i es crea, per tant, el futur de la professió [farmacèutica] el veig fascinant i espectacular, tot i que hi ha un gran repte: compaginar el talent (l'alta capacitat científica i tècnica, el treball en xarxa i les habilitats en l'escolta activa o l'empatia) amb la Intel·ligència Artificial (IA). Si som capaços de posar la IA al servei del talent, tindreu la condició necessària perquè el futur sigui extraordinari però encara no es suficient; perquè això sigui suficient calen dues coses: lideratge col·laboratiu i visió estratègica"*.⁴³ ■

Figura 5. Flux operatiu del procediment de lliurament de MHDA de proximitat³⁷



Bibliografia

1. "Qué es el Bréxit". [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.lamoncloa.gob.es/brexit/acercadelbrexit2/Paginas/index.aspx>
2. "Procés independentista català". [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: https://ca.wikipedia.org/wiki/Proc%C3%A9s_independentista_catal%C3%A0
3. AEMPS. "La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios está preparada para asumir el incremento de trabajo si la EMA viene a Barcelona". Nota de prensa. Publicat el 18/7/2017. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-agencia-espanola-de-medicamentos-y-productos-sanitarios-esta-preparada-para-asumir-el-incremento-de-trabajo-si-la-ema-viene-a-barcelona/?lang-ca>
4. "Barcelona se queda sin la EMA: ¿quien es el responsable?" Diario Cinco Días. Nota de prensa. Publicat el 21/11/2017. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: https://cincodias.elpais.com/cincodias/2017/11/20/companias/1511201087_102983.html
5. Parrilla Valero, F. La farmàcia a Catalunya durant l'inici del període autònom: 1975-2000. *Circ Farm* 2024; 82(2):46-53
6. AEMPS. "Legislación". [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/legislacion/>
7. ANECA. "Evaluación para determinar la correspondencia de los títulos oficiales de arquitectura, ingeniería, licenciatura, arquitectura técnica, ingeniería técnica y diplomatura a los niveles del marco español de cualificaciones para la educación superior". 24/04/2015. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.educacionfpydeportes.gob.es/dam/jcr:f870e05-e02a-44b9-b5b5-aa6776b76fa2/eq32-if-arquitecto-tecnico-24042015.pdf>
8. CCFC. "Caminant cap a la transformació digital de la farmàcia comunitària". Memòria 2019. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.ccfc.cat/wp-content/uploads/memories/2019/index.html#page=1>
9. Departament d'educació. "Farmàcia i Parafarmàcia". Data de 17/4/2024. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: https://www.gencat.cat/ensenyament/eac/pdf/CFFM_SA20_CA.pdf
10. Departament d'educació. "Fabricació de productes farmacèutics, biotecnològics i afins". Data de 17/4/2024. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: https://www.gencat.cat/ensenyament/eac/pdf/CFFS_QUBO_CA.pdf
11. ANECA. Libro blanco. Título de grado en farmacia. Madrid, setembre de 2005. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: https://www.aneca.es/documents/20123/63950/libroblanco_farmacia_def.pdf/51b2c527-025e-58ed-964b-34ece3167543?i=1654601765121
12. CCFC. "Formación especializada FIR". Revista Farmacéuticos. Publicat el 2024. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.farmacéuticos.com/estudiantes/fir/>
13. Quesada, VI. "Histórico de oferta de plazas de formación sanitaria especializada". Casimedicos.com. Publicat el 1/08/2021. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.casimedicos.com/historico-de-oferta-de-plazas-de-formacion-sanitaria-especializada/>
14. COFB. Memòria 2020. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.cofb.org/es/web/guest/colegio/publicaciones/memoria-cofb>
15. COFB. Memòria 2022. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.cofb.org/es/web/guest/colegio/publicaciones/memoria-cofb>
16. Fira Barcelona. "CPHI, la mayor feria farmacéutica del mundo llega la próxima semana a Barcelona". Nota de prensa. Publicat el 16/10/2023. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.firabarcelona.com/es/nota-prensa/uncategorized/cphi-la-mayor-feria-farmacéutica-del-mundo-llega-la-proxima-semana-a-barcelona/>
17. Casas Pla, J. Espigolant en els darrers 25 anys 1999-2023 del Col·legi de Farmacèutics de la Província de Barcelona. 1a edició. Barcelona. Col·legi de farmacèutics de la província de Barcelona. 2023. 160p.
18. Sorní Esteve, X. Apunts d'un segle del Col·legi Oficial de Farmacèutics de la província de Barcelona. 1a edició. Barcelona. Col·legi de farmacèutics de la província de Barcelona. 1998. 187p.
19. CCFC. Memòria 2009. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.ccfc.cat/wp-content/uploads/memories/2009/pdf/Memoria-2009-CCFC.pdf>
20. Gaspar i García, MD. Historia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona (1845-1900). 1a edició. Barcelona: Publicacions Universitat de Barcelona, 1989.
21. Gaspar i García, MD. La facultat de farmàcia. Avatars d'un projecte universitari. 1a ed. Barcelona. Publicacions i edicions de la universitat de Barcelona. 2007. 102p.
22. RAFC. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 50 anys. 1a ed. Barcelona. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, 2006. 328p.
23. Broggi, M; Carmona, AM; Gelonch, A; et al. Aportació de l'Institut Medicofarmacèutic de Catalunya a la facultat de medicina i l'Hospital Clínic de Barcelona (1906-1936). *Gimbernat*. 2006;46:137-157.
24. Carmona i Cornet, AM; Trias i Rubiès, R. L'Institut medico-farmacèutic de Catalunya durant el conflicte (1936-1942). *Gimbernat*. 2008;50:225-234.
25. CCFC. "Directorios y enlaces". Revista Farmacéuticos. Publicat el 2024. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.farmacéuticos.com/farmacéuticos/recursosfarmaceuticos/directorios-y-enlaces/>
26. Muñoz Escudero, I. El sector Farmacéutico: La distribución farmacéutica en España y en Europa [Trabajo fin de grado]. Grado de Economía. Universidad de Valladolid. Valladolid, 2019. 41p.
27. Central de Resultats. Avaluació de l'impacte de les reformes en el copagament farmacèutic a Catalunya. Monogràfic 5. 1a Edició. Barcelona. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. 2013. 10p.
28. DECRET 159/2007, de 24 de juliol, pel qual es regula la recepta electrònica i la tramitació telemàtica de la prestació farmacèutica a càrrec del Servei Català de la Salut. DOGC número 4934, de 26 de juliol de 2007.
29. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE número 177, de 25 de julio de 2015.
30. Real Decreto 717/2019, de 5 de diciembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE número 293, de 6 de diciembre de 2019.
31. COFB. "CATSALUT". [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.cofb.org/es/web/guest/colegio/transparencia/publicidad-activa/convenios/catsalut>
32. Central de Resultats. Resultats del funcionament de la xarxa de farmàcies sentinella de Catalunya durant el període 2017-2019. Monogràfic. 1a Edició. Barcelona. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, juliol 2018. 18p.
33. Parrilla Valero, F. El paper de la farmàcia comunitària durant la fase aguda de la pandèmia de COVID-19. *Circ Farm*. 2022; 80(3): 26-36.
34. Sánchez Martínez, S. Análisis económico de la industria farmacéutica en España. [Trabajo fin de Grado]. Facultad de Ciencias de la Empresa. Universidad Politécnica de Cartagena. Cartagena, curso 2019/2020. 75p.
35. Fundación Weber. El valor del medicamento desde una perspectiva social. 1a edición. Madrid. Fundación Weber, marzo 2021. 326p.
36. Farmaindustria. "La industria farmacéutica se convierte en la tercera fuerza exportadora en España en 2022". Nota de prensa. Publicat el 20/02/2023. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2023/02/20/la-industria-farmacéutica-se-convierte-en-la-tercera-fuerza-exportadora-en-espana-en-2022/>
37. Servei Català de la Salut. Document de bones pràctiques per al lliurament de proximitat de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA). 21 d'abril de 2021. 12p.
38. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las Especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. BOE número 45, de 21 de febrero de 2008.
39. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas en la preparación de los medicamentos en el Servicio de Farmacia Hospitalaria. Juny 2014. 68p.
40. Delgado Sánchez, O; Nicolás-Piçó, J. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ante la especialidad única. *Farmacia Hospitalaria*, 2020; 44(2):39-40
41. COFB. Programa de col·laboració entre la Farmàcia d'Atenció Primària i la Farmàcia Comunitària. COFB. Barcelona, 2017. 23p. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <file:///C:/Users/fparrilla/Downloads/Programa+de+col%C2%B7laboraci%C3%B3+entre+la+farm%C3%A0cia+d'atenci%C3%B3+prim%C3%A0ria+i+la+farm%C3%A0cia+comunit%C3%A0ria.pdf>
42. Parrilla Valero, F. L'extinció del Cos de farmacèutics titulars a Catalunya a començaments del segle XXI. *Annals de Medicina* 2024;107:40-44
43. COFB. "Les 12 vocalies del COFB comparteixen experiències i anècdotes dels seus orígens en el marc d'un acte commemoratiu celebrat amb motiu del 125è aniversari" Revista El Blog. Publicat el 11 de desembre de 2023. [Accés el 7/5/2024]. Disponible a: <https://blog.cofb.cat/blog/2023/12/11/les-12-vocalies-del-cofb-comparteixen-experiencies-i-anecdotes-dels-seus-origen-en-el-marc-dun-acte-commemoratiu-celebrat-amb-motiu-del-125e-aniversari/>

Manuela Castillo Cofiño (VALLS, 1909- BARCELONA, 1987)

EL PERSONATGE

Va néixer a Valls (Tarragona) i es va quedar jove òrfena de pare, Ricardo Castillo Franco, qui era agent del Servei d'Informació i Policia Militar. Al llarg de la seva etapa formativa, va rebre diversos premis i beques. La seva germana Rosa Castillo (1911-2003) va ser una prestigiosa filòloga amb contactes internacionals. Igualment, el seu germà Ricard Castillo (1926-2001), metge i catedràtic d'Hemoteràpia i Hemostàsia a la Universitat de Barcelona, ha sigut reconegut com un dels impulsors de l'hemoteràpia moderna a Espanya.

LA FARMACÈUTICA

En 1928 va ser una de les primeres dones que va aconseguir una beca per completar els seus estudis oficials de farmàcia. Es tractava d'un programa de beques concedides des de 1922 pel Ministeri d'Instrucció Pública i Belles Arts, i va ser el mateix claustre de la Universitat de Barcelona qui va elevar la proposta de beca al govern. Va concloure els seus estudis de llicenciatura a Barcelona el 1931, i, com va anunciar *La Vanguardia*, va ser guardonada amb el premi extraordinari de llicenciatura. La seva carrera professional va combinar la farmàcia amb l'activitat docent. El 1951 va ingressar en el Cos de farmacèutics titulars (Inspectors farmacèutics municipals) i va exercir inicialment com a farmacèutica a Barbastro (Osca), mentre que el 1957 la Direcció General de Sanitat li va concedir autorització per establir una farmàcia al carrer Santaló, 3 de Barcelona.

LA INNOVACIÓ

En acabar els seus estudis de llicenciatura a Barcelona, es va traslladar a Madrid on va continuar el doctorat i, va ser guardonada, en 1932, amb el premi Carracido. El 1934 va defensar la seva tesi doctoral a la Facultat de Farmàcia amb el títol *Contribución al estudio de la 2-4-dinitrofenilhidracina, como reactivo de compuestos carbonílicos*, la qual també va ser publicada per la revista *La Farmacia Moderna*. En la seva tesi, va estudiar la reactivitat del carbonil de càmfora, comparant-la amb les propietats químiques d'altres derivats de la càmfora. Després, va



publicar altres treballs d'investigació a la revista *Bollettino Chimico Farmaceutico*, com ara el titulat *Determinación Argentimétrica directa de la teofilina mediante control potenciométrico* (l'any 1972) i el titulat *Estudio crítico del método de la International Pharmacopeia, edición 1, para la valoración de teofilina en aminofilina* (l'any 1974). Ambdós treballs els va fer juntament amb el farmacèutic Jordi de Bolós Capdevila, catedràtic de Química i Física a la Universitat de Barcelona des del 1988, i el farmacèutic Vicente Vilas Sánchez, catedràtic de Física-Química Aplicada de la Universitat de Barcelona, entre el 1968 i el 1981. En l'àmbit universitari, durant la seva etapa doctoral, va ser professora ajudant a la facultat de farmàcia de Madrid. Després de la guerra, va tornar a Barcelona i, al curs 1947-1948, va ser contractada com a professora adjunta a la Facultat de Farmàcia de Barcelona per impartir l'assignatura "Técnica física i física-química". El 1972, va formar part d'un concurs especial per ingressar al cos de professors adjunts d'universitat, sent la primera dona a aconseguir-ho en la facultat de farmàcia. Posteriorment, va ingressar com a membre de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i del Col·legi de Doctors (actualment Reial Acadèmia Europea de doctors). ■

PER SABER-NE MÉS

Roldán-Guerrero R. *Diccionario biográfico y bibliográfico de autores farmacéuticos españoles, vol. 1: A-C. Madrid: Real Academia de Farmacia, 1958-1963.*

Ignacio Suay Matallana.

Instituto Interuniversitario López Piñero – Universitat de València..

Gonçal Formiguera i Soler (BARCELONA, 1852 – 1889)

EL PERSONATGE

Fill de Gaspar Formiguera i Valls, químic. Va tenir dos germans, també farmacèutics, Emili, que morí en l'atemptat del Liceu (1893), Manel (1856-1874) i una germana, Magdalena, mare de Manuel Carrasco i Formiguera. Gonçal tingué un gran prestigi per la seva competència i vàlua professional i per la seva extraordinària cultura, malgrat la seva mort prematura, amb tan sols 37 anys. Per recordar al personatge, es va obrir una subscripció per aixecar un panteó monumental al cementiri de Barcelona, que va reunir les aportacions de més de 250 farmacèutics de tot Espanya.

EL FARMACÈUTIC

El 1868 ingressà a la facultat de Farmàcia i tan sols en dos anys va superar les assignatures del preparatori i de la llicenciatura i amb divuit anys assolí el títol de doctor. Va estudiar diferents idiomes que va practicar en diferents viatges a l'estranger per tal de conèixer laboratoris, fàbriques i centres de distribució. Juntament amb el seu germà Manel (mort el 1874), va oposar, al Cos de Sanitat Militar aconseguint ambdós, l'accés. Va exercir a Tudela, Guadalajara i Bilbao. Després, a Cadis, Sevilla i Barcelona. Però va abandonar aquesta carrera per incorporar-se al negoci de productes farmacèutics del seu pare (químic) que en poc temps va assolir una excel·lent imatge i reputació (G. Formiguera i Cia.). El prestigi de Formiguera va facilitar que participés en la fundació de la Sociedad Farmacéutica Española (1882) i n'assumís la gerència.

La Societat familiar fou propietària de la farmàcia La Estrella, local emblemàtic del carrer Ferran, oberta el 1840 pel Dr. Pascual i més tard, traspasada als Formiguera.

LA INNOVACIÓ

Formiguera fou un gran impulsor i fundador de la Sociedad Farmacéutica Española. Si bé la idea de crear una «Farmàcia Central» sorgí de Ronquillo el 1841, no es va



concretar fins al 1882 a Madrid (Farmacia General Española) i el mateix any, a Barcelona. Tres socis de la societat col·lectiva G. Formiguera i Companyia foren el nucli del projecte i com socis comendataris, J. Martí Artigas, J. Canudas i Salada, F. Aguilar i Garriga, P. Genové i Colomé, E. Bofill i Bufill, E. Fortuny i Raurés i F. Poquet i Pàmies. En un determinat moment els accionistes arribaren a ser 228. Els assistents a l'acte fundacional es proposaven "una asociación en cuyo desarrollo y prosperidad vengan por su índole interesados todos los farmacéuticos españoles amantes de su profesión y que tenga por objeto la protección de los productos nacionales". Són conscients que "la práctica de la farmacia atraviesa en España un crítico período de decadencia" i que "sus males dimanar principalmente de la falta de unión". La Societat va editar el Boletín Farmacéutico (1883-1904), dirigit per R. Codina Långlin. La mort dels membres gerents de la família Formiguera, com també la del president de la Junta d'Inspecció, Pere Genové, va precipitar el final de la societat, que el 1901 fou traspasada amb el mateix nom a favor de Leonard Gaza, per a desaparèixer tot seguit. ■

PER SABER-NE MÉS

Homenaje Fúnebre á La Memoria De D. Gonzalo Formiguera y Soler, Gerente Fundador De La Sociedad Farmacéutica Española. Mayo 1852 - Junio 1889. Editorial: Henrich y Cia, Barcelona, 1891.

Josep Boatella. Professor jubilat UB.

ÍNDEX D'AUTORS/ES 2024

Albanell-Fernández, Marta	2; 36	Parrilla, Fernando	1; 32 / 2; 46 / 3; 34
Alonso, M. José	1; 25 / 2; 41 / 3; 28	Ribas, Sílvia	3; 23
Almendros, Nuria	1; 9	Rodríguez, Jennifer	1; 4
Ballester, M ^a Rosa	1; 3 / 2; 3 / 3; 3	Roma, Joan Ramon	2; 10
Balmes, Santi	2; 30	Rovira, Marina	2; 10 / 2; 36
Boatella, Josep	1; 50 / 2; 54 / 3; 46	Ruiz, Mireia	3; 11
Cardona, Laura	1; 9	Sacanella, Ignasi	1; 14
Chaguaceda, Cristian	3; 11	Sanjuán, Alejandro	1; 14
Del Estal, Jorge	1; 14	Serra, Joan	2; 30
Font, Aina	1; 30	Suelves, Josep Maria	1; 43
Marqués-García, Fernando	3; 4	Tejedor, Xavier	2; 4
Martínez, Sílvia	1; 4	Torres, Berta	2; 30
Mateu, Eulàlia	1; 19 / 3; 16	Torres, Francisco	2; 26
Mesía, Javier	2; 17		
Miarons, Marta	2; 30		
Mir, Marta	2; 26		
Morales, Arturo	2; 26		

ÍNDEX DE MATÈRIES 2024

Actualitat en diabetis	2; 17
Anàlisi Clínic	1; 4 / 2; 4 / 3; 4
Artritis reumatoide: de la mà del pacient	2; 26
Asma greu no controlada	2; 30
Beneficis cutanis de la Chebula, actiu ayurvèdic	1; 19
Camamilla (Matricaria recutita L), estudiant-ne l'acció ansiolítica	1; 25
Casos Clínic	1; 9, 14 / 2; 26, 30, 36 / 3; 11
Dermofarmàcia i Productes Sanitaris	1; 19 / 3; 16
Diagnòstic diferencial de la síndrome polidipsia poliúria. Copeptina com a nou biomarcador	1; 4
Ectoïna, citroprotector de l'estrès microbià per a la cura de la pell	3; 16
Editorial	1; 3 / 2; 3 / 3; 3
Epilèpsia farmacoresistent en lactant de 5 mesos	3; 11
Farmacèutics Innovadors	1; 50 / 2; 54 / 3; 46
Fonts d'informació valuoses per a professionals de la salut	3; 23
Francesc Sastre	2; 54

Gonçal Formiguera	3; 46
Ictus isquèmic: quan el temps juga en contra	1; 14
Ignacio Suay-Matallana	1; 50
Individualització del maneig de fàrmacs mitjançant la implantació d'eines farmacogenòmiques: present i futur	3; 4
Josep Boatella Riera	1; 50
La farmàcia a Catalunya a començaments del segle XXI: 2000-2023	3; 34
La farmàcia a Catalunya durant el Franquisme	1; 32
La farmàcia a Catalunya durant l'inici del període autonòmic: 1975-2000	2; 46
Maqui (<i>Aristolochia chilensis</i>): de la tradició maputxe al seu potencial d'ús en la síndrome de l'ull sec	2; 41
Manuela Castillo	3; 46
Migranya: Novetats terapèutiques	2; 36
Noves formes de consum de tabac i nicotina per atreure adolescents i joves	1; 43
Plantes Medicinals	1; 25 / 2; 41 / 3; 28
Reishi, un fong de tradició medicinal mil·lenària	3; 41
Salut Pública	1; 32, 43 / 2; 46 / 3; 46
Síndrome antifosfolipídica i embaràs. Estudi en el laboratori d'hemostàsia	2; 4
Recerca	3; 23
Tirzepatida, el nou fàrmac d'acció prolongada per a la diabetis mellitus tipus 2	2; 10
Un Parkinson maligne	1; 9



cofb.org



cofb.org