



Publicació científica del
Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

Circular

FARMACÈUTICA

Vol. 83 / Núm. 1 PRIMER QUADRIMESTRE 2025



Foto: Isabel Espinosa

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

**Postbiòtics:
tendències
de futur en
l'abordatge de la
salut intestinal**

Pàgina 4

SALUT PÚBLICA

**Arbovirosis a
Catalunya: vigilància
i control des del
Departament
de Salut**

Pàgina 40

RESPONSABILITAT SOCIAL

**La producció local
de medicaments
com a palanca de
resiliència sanitària
i transició verda**

Pàgina 14

Circular83-1 Sumari

Editorial

M. Rosa Ballester

Alimentació i nutrició

Postbiòtics: tendències de futur en l'abordatge de la salut intestinal

Anna Paré Vidal

Anàlisis clíniques

Més enllà de l'anèmia: presentació sistèmica del dèficit vitamínic en un pacient de 37 anys

Alicia Martínez Iribarren, Alba Leis Sestayo

Responsabilitat social

La producció local de medicaments com a palanca de resiliència sanitària i transició verda

Josep M. Guíu Segura, Maria Colomé Font

Farmacoteràpia

Avenços i perspectives de la farmacoteràpia de l'obesitat: una revisió de la seva evolució i eficàcia terapèutica

Marta Albanell Fernández, Marina Rovira Illamola

Casos clínics

Interaccions farmacològiques i adherència terapèutica en un pacient pluripatològic amb càncer de pròstata

Gerard Balcells Viles

3 Plantes medicinals

Calaguala (*Polypodium leucotomos* poir).

En defensa de la pell

María José Alonso Osorio

28

4 Salut pública

La meua regla, les meues regles

Júlia Altés Baigés, Andrea Sebastian Fernández

34

Arbovirosis a Catalunya: vigilància i control des del Departament de Salut

Lorena Vico Zafra, Francesc Pedrol Claramunt, Elena Juliachs Petit, Tomàs Pérez Porcuna, Fernando Girón Espot, Elisabeth Ardévol Ferrer

40

El retorn de la "síndrome de l'home llop" en neonats

Fernando Parrilla Valero

47

Farmacèutics innovadors

Francesc Domenech Maranges i Felip Benessat Bayés

50



Vol. 83, núm. 1. Gener - Abril 2025

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: Anna Campuzano, Susana Redondo, Josep Allue, Noelia Paco, Neus Carrilero, Montse Álvarez.

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

Editorial

M. Rosa Ballester

Benvolgudes lectores, benvolguts lectors

En aquest primer número de l'any volem fer valdre la tasca que desenvolupem els i les professionals de la farmàcia reflectint la diversitat de camps que abracem i la responsabilitat que assumim envers la societat.

A la secció dedicada a l'**alimentació**, podeu llegir un article d'actualitat sobre els beneficis que poden oferir els postbiòtics per a la salut. Considerant aquest àmbit com a un dels pilars fonamentals de la prevenció de la salut, des de la farmàcia comunitària, tenim l'oportunitat i la responsabilitat d'assessorar sobre hàbits alimentaris saludables i suplementes alimentaris, fomentant una relació més pròxima i pedagògica amb la comunitat.

Emmarcat en la **responsabilitat social** de la professió, trobareu un interessant article sobre la producció local de medicaments com a estratègia per a reforçar la resiliència sanitària i reduir la dependència de cadenes globals. L'autor defensa les polítiques de compra pública per impulsar aquest canvi estratègic i sostenible posant el focus en la transició verda i la sostenibilitat ambiental com a elements clau per a uns sistemes més robustos i responsables.

L'article de **farmacoteràpia** aporta una actualització sobre l'augment de fàrmacs per tractar una de les epidèmies actuals, l'obesitat. Noves molècules com la *semaglutida* i *tirzepatida* mostren més eficàcia i bona tolerància.

El **cas clínic** d'aquest número reflecteix la complexitat en la gestió farmacoterapèutica de pacients pluripatològics, destacant el paper essencial del farmacèutic en l'abordatge multidisciplinari i la revisió de la medicació com a elements clau per minimitzar riscos, millorar l'adherència, i optimitzar la seguretat, eficàcia i qualitat de vida.

En la secció de **salut pública**, trobareu 3 articles ben diferents. Un explica la iniciativa "*La meva regla, les meves regles*" que posiciona Catalunya com a pionera a oferir accés gratuït i assessorament de productes menstruals reutilitzables, contribuint a combatre la pobresa menstrual i a trencar tabús. Un altre descriu com Catalunya afronta un augment de les arbovirosis per la presència de vectors i la globalització i com cal reforçar la vigilància, l'educació comunitària i adaptar-se als canvis ambientals i socials, alhora que invertir en tecnologies innovadores per gestionar aquest repte emergent. I un tercer article explica un estudi retrospectiu descriptiu d'una investigació en farmacovigilància sobre la síndrome de l'home llop.

A la secció de **plantes medicinals**, la publicació explica l'efecte protector sobre la pell de **Polypodium** leucotomos gràcies a la seva acció antioxidant, antiinflamatòria i antitumoral.

Tanca el número, una biografia breu dels farmacèutics innovadors Francesc Domènech Maranges i Felip Benessat Bayés.

Bona lectura i, com sempre, gràcies pel vostre compromís amb la salut des dels nombrosos àmbits de l'exercici professional. ■

Postbiòtics: tendències de futur en l'abordatge de la salut intestinal

Anna Paré Vidal

Llicenciada en Farmàcia.
Grau en Nutrició Humana i Dietètica.
Professora col·laboradora de la UOC i el
Culinary Institute of Barcelona.
Membre de la Vocalia d'Alimentació
i Nutrició del COFB.

INTRODUCCIÓ

Als conceptes de probiòtics, prebiòtics i simbiòtics, fa alguns anys que s'hi ha unit el de postbiòtics. Les primeres definicions de postbiòtics es referien a les substàncies produïdes pels microorganismes probiòtics de la microbiota intestinal al fermentar la fibra de la dieta, que exercien efectes metabòlics i/o immunomoduladors a l'hoste. És a dir, compostos generats pel metabolisme dels probiòtics i alliberats al medi extracel·lular, i que tenien activitat beneficiosa sobre la nostra salut.

El 2019, l'Associació Científica Internacional de Probiòtics i Prebiòtics (ISAPP) va reunir un panell d'experts per revisar les diferents definicions que havien anat apareixent a la literatura científica sobre els postbiòtics (també coneguts com a microorganismes morts, paraprobiòtics, probiòtics inactivats, no viables o fantasma) i el setembre de 2021 va publicar un document de consens a la revista *Nature Reviews Gastroenterologia i Hepatologia* amb la definició actualitzada de postbiòtics i els seus efectes a la salut de l'hoste.¹

Segons aquest article, es defineix un postbiòtic com una preparació de microorganismes inanimats i/o els seus components que confereix un benefici per a la salut de l'hoste. Entre els components d'un postbiòtic s'inclouen tant les cèl·lules microbianes inactivades i/o fragments, com estructures de les cèl·lules microbianes (per exemple, components de la paret cel·lular o proteïnes de membrana), i també els metabòlits produïts per aquests microbis.^{1,2}

Mentre que els probiòtics són microorganismes vius, que quan s'administren en quantitats adequades confereixen un benefici per a la salut de l'hoste, els postbiòtics fan referència al concepte "després de la vida" (terme derivat del grec i format per "post" que significa després, i "bios", que significa vida).

Un exemple de postbiòtic seria *Akkermansia muciniphila* prèviament pasteuritzada mitjançant un tractament tèrmic suau, i que ha demostrat tenir un benefici en la millora de la síndrome metabòlica en individus amb sobrepès i obesitat, fins i tot millor que el bacteri viu.³

CARACTERÍSTIQUES DELS POSTBIÒTICS

El document de consens de la ISAPP inclou les següents característiques d'un postbiòtic¹:

- Que sigui segur per a l'ús previst.
- Que tingui eficàcia demostrada a l'hoste (pot incloure humans, animals de companyia o bestiar).
- Que el lloc d'acció no es limiti a l'intestí i puguin administrar-se a qualsevol superfície de l'hoste (cavitat bucal, pell, tracte urogenital o nasofaringe, quedant exclosa l'administració parenteral).
- Que pugui contenir cèl·lules microbianes deliberadament inactivades o components cel·lulars (amb metabòlits o sense) que contribueixin als beneficis per a la salut observats.
- Que derivi d'un microorganisme encara que no necessàriament d'un probiòtic.

Així mateix, el mateix document defineix el que no es pot considerar un postbiòtic:

Paraules clau:

Postbiòtics
AGCC
Butirat
Salut intestinal

- Virus.
- Vacunes.
- Filtrats sense components cel·lulars.
- Components microbians purificats (per exemple, proteïnes, pèptids o exopolisacàrids).
- Metabòlits microbians purificats o sintetitzats químicament.

D'acord amb aquestes característiques, els àcids grassos de cadena curta (AGCC) acetat, butirat i propionat, que són metabòlits generats durant la fermentació de la fibra dietètica per part de la microbiota intestinal i que tenen implicacions importants en la salut a nivell local i sistèmica, poden considerar-se postbiòtics quan són generats pels bacteris de la microbiota, però no quan han estat produïts químicament.

TIPUS DE POSTBIÒTICS

La definició actual de postbiòtics inclou un gran nombre de preparacions entre les quals es troben cèl·lules microbianes inactivades, lisats bacterians, sobrenedants lliures de cèl·lules, components de la paret cel·lular dels microbis, exopolisacàrids, enzims, AGCC i altres metabòlits bioactius (per exemple, vitamines del grup B com la B9 i la B12, vitamina K, aminoàcids aromàtics o derivats fenòlics).

Els lisats bacterians s'obtenen a partir de cèl·lules bacterianes que es descomponen i el seu objectiu és estimular el sistema immunitari perquè reconegui i combati les infeccions. Han guanyat importància pel seu paper en la reducció de la freqüència d'infeccions recurrents de les vies respiratòries en nens i els seus efectes positius en la

malaltia pulmonar obstructiva crònica. Poden ser preparacions polivalents que combinen diferents lisats bacterians en proporcions predeterminades.^{4,5}

Els sobrenedants lliures de cèl·lules contenen metabòlits biològicament actius secretats per bacteris. Es poden obtenir directament dels cultius cel·lulars després d'un període d'incubació on els microbis se centrifuguen i s'eliminen. Finalment, la barreja resultant es filtra per garantir l'esterilitat. Es consideren agents antiinfecciosos d'interès en el tractament de la diarrea, poden tenir activitat antiinflamatòria reduint la secreció de citocines proinflamatòries i augmentant la d'interleuquines antiinflamatòries, i accelerar la cicatriçació i la regeneració de la barrera intestinal.^{5,6}

Entre els fragments de la paret cel·lular hi ha molts components immunogènics que s'alliberen espontàniament al medi ambient i poden provocar una resposta immunitària específica o presentar activitat immunoreguladora. S'han estudiat especialment en malalties dermatològiques per les seves propietats antiinflamatòries i antiinfeccioses.⁶

Entre els enzims produïts pels microorganismes destaquen els enzims amb activitat antioxidant com glutatí peroxidasa, peròxid dismutasa, catalasa i NADH-oxidasa. Tenen un paper clau en la lluita contra les espècies reactives d'oxigen i l'estrès oxidatiu.⁴

Els AGCC són un subconjunt d'àcids grassos saturats amb sis o menys àtoms de carboni. Els més comuns són els àcids acètic, propiònic i butíric, que poden formar les sals d'àcids grassos corresponents (acetat, propionat i butirat). Es produeixen

per fermentació de la fibra dietètica per part de la microbiota intestinal i afecten diversos aspectes de la salut, inclòs el benestar gastrointestinal, la utilització d'energia, la funció del sistema immunitari, la resposta inflamatòria i l'eix intestí-cervell.⁶

Els exopolisacàrids són una subclasse de polisacàrids produïts principalment per bacteris de l'àcid làctic. Estan formats per unitats repetides i ramificades de sucres o derivats de sucres, ja sigui d'un sol tipus de monosacàrid o de alguns monosacàrids diferents. Són de gran interès pel seu paper protector de l'homeòstasi intestinal i regulador del sistema immunitari. Tenen activitat immunoreguladora, antitumoral, antioxidant, antiinflamatòria, antihipertensiva, antibacteriana i antiviral.⁴

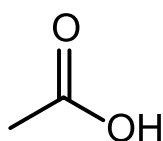
AVANTATGES POTENCIALS DELS POSTBIÒTICS

A diferència dels probiòtics, que com a microorganismes vius són vulnerables a l'oxigen, a la calor, al pH àcid de l'estómac i als enzims digestius, els postbiòtics no són viables ni es poden replicar, per la qual cosa són generalment més estables i més segurs (Taula 1).^{2, 4, 5, 8}

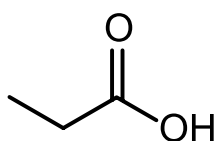
Això implica avantatges a escala d'estandardització, transport i emmagatzematge que allarga el període de conservació i la vida útil del producte (es poden conservar a temperatura ambient). La dosificació no es veu afectada per la viabilitat de les cèl·lules microbianes i es poden administrar juntament amb un tractament antibiòtic sense que perdin la seva eficàcia (al contrari dels probiòtics bacterians que han de ser administrats separats dels antibiòtics).

En termes de seguretat, pel fet que no tenen microorganismes vius, no són viables i no es repliquen a l'intestí, els postbiòtics presenten una alternativa més segura als probiòtics per a individus immunocompromesos o pacients

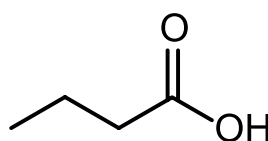
Estructura química dels àcids grassos de cadena curta acetat, propionat i butirat⁷



Acetate



Propionate



Butyrate

amb malalties greus. No es coneixen riscos de transferència de gens, ni interferència amb la colonització normal de la microbiota intestinal en nadons, ni riscos de bacterièmia i fungèmia.

Tanmateix, tant la seva eficàcia com la seguretat han de ser sempre contrastades.⁹

EFFECTES BENEFICIOSOS DELS POSTBIÒTICS SOBRE LA SALUT

A causa de la gran heterogenicitat de substàncies classificades com a postbiòtics, la seva capacitat per exercir un efecte beneficiós sobre la salut a l'hoste pot estar mediada per diferents mecanismes d'acció. En alguns casos, aquests són similars als coneguts per als probiòtics i prebiòtics.

El document de consens de la ISAPP descriu de forma detallada els

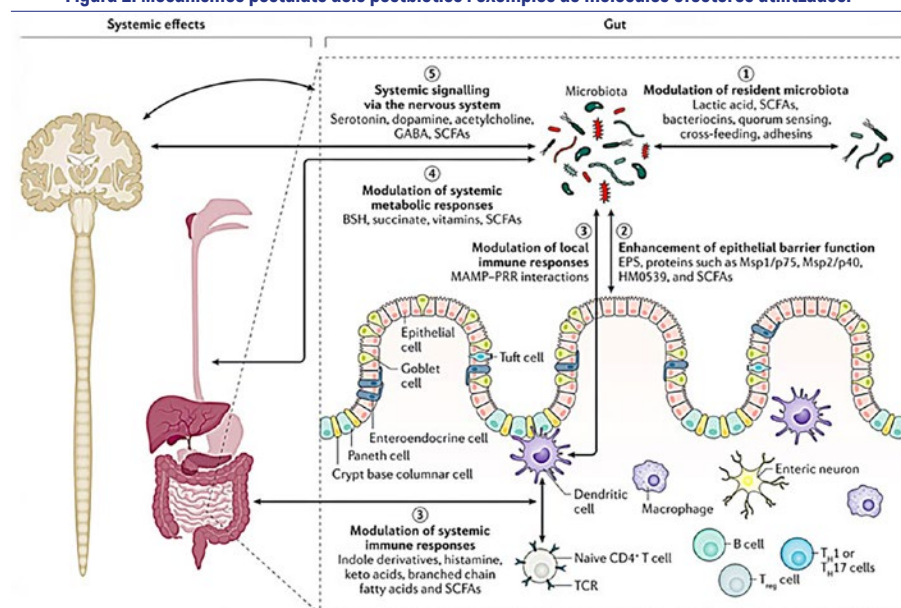
cinc mecanismes d'acció principals següents¹:

- Modulació de la composició de la microbiota intestinal, inhibint el creixement de bacteris perjudicials i afavorint el creixement de bacteris beneficiosos.
- Millora de les funcions de barrera intestinal, afavorint la producció de mucosa i actuant en la permeabilitat a escala d'unions estretes entre enteròcits.
- Modulació de les respostes immunitàries locals i sistèmiques per diferents vies, com per exemple, afavorint la diferenciació de limfòcits T reguladors.
- Modulació de les respostes metabòliques sistèmiques gràcies a les propietats antiinflamatòries i antioxidants.
- Senyalització sistèmica a través del sistema nerviós i que pot afectar la funció cerebral a través de l'eix intestí-cervell.

Taula 1: Avantatges potencials dels postbiòtics enfront dels probiòtics

Probiòtics	Postbiòtics
Sensibles a l'oxigen, calor, pH àcid de l'estómac, enzims digestius.	Estables a les condicions externes. Període de conservació i vida útil del producte més llarg.
La viabilitat de les cèl·lules microbianes pot afectar la dosificació.	La dosificació no es veu afectada per la viabilitat.
Els probiòtics bacterians no poden administrar-se juntament amb antibiòtic.	Poden administrar-se juntament amb un antibiòtic.
No indicats en pacients immunocompromesos o greument malalts.	Major nivell de seguretat tot i que no se'n coneix bé l'efecte a dosis altes.

Figura 2: Mecanismes postulats dels postbiòtics i exemples de molècules efectores utilitzades.



S'han dut a terme moltes investigacions sobre els postbiòtics, incloent-hi estudis clínics, in vitro i en animals. En els éssers humans, els postbiòtics han demostrat poder millorar funcions fisiològiques i prevenir i tractar malalties com les patologies gastrointestinals, les infeccions del tracte respiratori i les al·lèrgies.¹⁰

L'article de Jing Ji i cols.⁸ també descriu els diferents mecanismes d'acció dels postbiòtics i els proposa, a més dels probiòtics i prebiòtics, per restaurar l'homeòstasi de la microbiota en el tractament de malalties associades amb la disbiosis intestinal.

En el context de les malalties gastrointestinals, els postbiòtics han estat especialment estudiats a la síndrome de l'intestí irritable i en les malalties inflamatòries intestinals com el Crohn i colitis ulcerosa, observant millores dels símptomes tipus dolor, malestar abdominal, distensió abdominal i hàbits intestinals.^{11, 12, 13}

ÀCIDS GRASSOS DE CADENA CURTA A L'ABORDATGE DE LA SALUT INTESTINAL

El 90-95% dels AGCC presents al colon són acetat, propionat i butirat. Són produïts pels bacteris intestinals mitjançant la fermentació de polisacàrids vegetals. Prebiòtics com els fructooligosacàrids i la inulina són dos tipus de fibra que formen AGCC. El butirat es produeix principalment a partir d'espècies del filum Firmicutes, mentre que l'acetat i el propionat es produeixen a partir de les espècies del filum Bacteroidetes.¹³

Mentre que l'acetat i el propionat es transporten principalment al fetge a través de la vena porta, el butirat és el principal substrat energètic utilitzat pels colonòcits i es consumeix localment.

El butirat és un element clau per mantenir i regenerar la integritat de la mucosa i l'epiteli intestinal. Ha demostrat tenir un paper fonamental en

modular la resposta immunitària i l'homeòstasi intestinal, té efecte antiinflamatori en actuar sobre el factor nuclear kappa B, redueix l'expressió de citokines pro-inflamatòries, millora la permeabilitat de la barrera intestinal i pot produir canvis positius en la composició de la microbiota en reduir el pH.^{13,14}

La producció de butirat es pot veure disminuïda en dietes amb baix contingut en fibra dietètica, tractaments amb antibiòtics, infeccions gastrointestinals i altres factors que puguin alterar l'ecologia i composició de la microbiota intestinal com els procediments radio-teràpics i determinades quimioteràpies.

Dins de les persones que poden tenir reduïda la síntesi de butirat per baix consum de fibra es troben els pacients que segueixen una dieta baixa en carbohidrats fermentables a l'intestí prim coneguda com a FODMAPs, per les seves sigles en anglès (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols*, que significa oligosacàrids, disacàrids, monosacàrids i poliols fermentables).

L'administració de butirat i compostos butirogènics han demostrat ser beneficiosos en el context de les patologies intestinals, principalment en aquelles que cursen amb disbiosi, inflamació de l'epiteli intestinal i augment de la permeabilitat intestinal (com les malalties inflamatòries intestinals i la síndrome de l'intestí irritable). També s'ha estudiat el seu paper en els processos de carcinogènesi a causa dels seus efectes antineoplàstics en el càn- cer de còlon i recte.¹⁵

CONCLUSIÓ I TENDÈNCIES DE FUTUR

Els postbiòtics representen una nova generació d'eines terapèutiques amb aplicacions en el manteniment de la salut intestinal i sistèmica. En comparació als probiòtics i prebiòtics, presenten avantatges en termes d'estabilitat, seguretat i estandardització de dosis. Exerceixen efectes immunoreguladors, antiinflamatoris, antioxidants i anticancerigens. El mecanisme d'ac-

ció, basat en la interacció directa amb el sistema immunitari i metabòlic sense necessitat de colonització intestinal, els converteix en una alternativa innovadora en la modulació de la microbiota i en la prevenció i el tractament de malalties cròniques.

A les farmàcies disposem de complements alimentaris amb lisats bacterians, bacteris inactivats, betaglicans de llevats i diferents presentacions amb butirat sòdic, butirat càlcic o triglicèrids de butirat (tributirina), sigui com a ingredient únic o en sinergia amb vitamines o minerals d'interès en la salut intestinal com són el zenc, la vitamina A o la vitamina D.

L'avenç en la investigació de postbiòtics obre noves perspectives en la formulació de nous productes, tractaments personalitzats i la seva integració en estratègies de nutrició de precisió, amb el potencial de millorar la salut de la població mitjançant intervencions basades en la microbiota intestinal. ■

Bibliografia

1. Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(9), 649-667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>
2. Vinderola, G., Sanders, M. E., & Salminen, S. (2022). The Concept of Postbiotics. *Foods* (Basel, Switzerland), 11(8), 1077. <https://doi.org/10.3390/foods11081077>
3. Cani, P. D., Depommier, C., Derrien, M., Everard, A., & de Vos, W. M. (2022). Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 19(10), 625-637. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00631-9>
4. Thorakkattu, P., Khanashyam, A. C., Shah, K., Babu, K. S., Mundanat, A. S., Deliephan, A., Deokar, G. S., Santivarangkna, C., & Nirmal, N. P. (2022). Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods* (Basel, Switzerland), 11(19), 3094. <https://doi.org/10.3390/foods11193094>
5. Song, D., Wang, X., Ma, Y., Liu, N. N., & Wang, H. (2023). Beneficial insights into postbiotics against colorectal cancer. *Frontiers in nutrition*, 10, 111872. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.111872>
6. Żółkiewicz, J., Marzec, A., Rusczyński, M., & Feleszko, W. (2020). Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189. <https://doi.org/10.3390/nu12082189>
7. Darzi, J., Frost, G. S., & Robertson, M. D. (2011). Do SCFA have a role in appetite regulation? The Proceedings of the Nutrition Society, 70(1), 119-128. <https://doi.org/10.1017/S0029665110004039>
8. Ji, J., Jin, W., Liu, S. J., Jiao, Z., & Li, X. (2023). Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm*, 4(6), e420. <https://doi.org/10.1002/mco2.420>
9. Shin, Y., Han, S., Kwon, J., Ju, S., Choi, T. G., Kang, I., & Kim, S. S. (2023). Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 15(20), 4466. <https://doi.org/10.3390/nu15204466>
10. Li, H. Y., Zhou, D. D., Gan, R. Y., Huang, S. Y., Zhao, C. N., Shang, A., Xu, X. Y., & Li, H. B. (2021). Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(9), 3211. <https://doi.org/10.3390/nu13093211>
11. Manrique, D. & González, M. E. (2017). Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. *Nutrición Hospitalaria*, 34(Supl. 4), 58-61. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1573>
12. Hodgkinson, K., El Abbar, F., Dobranowski, P., Ma- noogian, J., Butcher, J., Figeys, D., Mack, D., & Stintzi, A. (2023). Butyrate's role in human health and the current progress towards its clinical application to treat gastrointestinal disease. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 42(2), 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.10.024>
13. Recharla, N., Geesala, R., & Shi, X. Z. (2023). Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients*, 15(10), 2275. <https://doi.org/10.3390/nu15102275>
14. Russo, E., Giudici, F., Fiorindi, C., Ficari, F., Scaringi, S., & Amedei, A. (2019). Immunomodulating Activity and Therapeutic Effects of Short Chain Fatty Acids and Tryptophan Post-biotics in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in immunology*, 10, 2754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02754>
15. Sun, J., Chen, S., Zang, D., Sun, H., Sun, Y., & Chen, J. (2024). Butyrate as a promising therapeutic target in cancer: From pathogenesis to clinic (Review). *International journal of oncology*, 64(4), 44. <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5632>

Més enllà de l'anèmia: presentació sistèmica del dèficit vitamínic en un pacient de 37 anys

Alicia Martínez Iribarren

Facultativa Anàlisis Clíniques.
Hospital Germans Trias i Pujol.

Alba Leis Sestayo

Facultativa Anàlisis Clíniques.
Hospital Germans Trias i Pujol.

INTRODUCCIÓ

L'anèmia megaloblàstica és més habitual en persones grans, sovint relacionada amb problemes de desnutrició o malabsorció. No obstant això, en els darrers anys també s'ha detectat un augment de casos en persones joves, degut al seguiment de dietes vegetarianes o veganes sense una suplementació adient de vitamina B12.

Les causes principals són les deficiències de vitamina B12 i àcid fòlic. Els símptomes més freqüents són la fatiga, la pal·lidesa i, en cas de dèficit de B12, alteracions neurològiques. En situacions greus, pot aparèixer pancitopènia, una disminució general de totes les línies cel·lulars de la sang.

EXPOSICIÓ DEL CAS

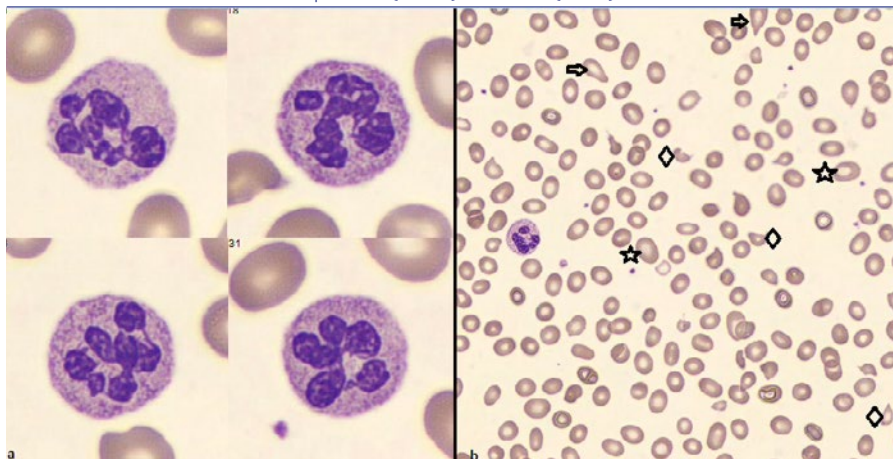
Es tracta d'un home de 37 anys, natural de Hondures, sense antecedents

patològics d'interès, que acut al Servei d'Urgències de l'hospital per presentar icterícia i astènia des de fa quatre dies. Refereix diarrea acompanyada de nàusees, vòmits i febrícula de 37.5 °C de predomini nocturn de 3 setmanes d'evolució. Per aquest motiu es va fer tractament amb ciprofloxací durant 7 dies sense millora clínica. Nega focalitat neurològica.

A la seva arribada presenta un estat general conservat, es troba hemodinàmicament estable i en l'exploració física destaca pal·lidesa cutània així com icterícia conjuntival.

Durant la seva estada a Urgències se li realitza un hemograma, que mostra pancitopènia: leucòcits $1.50 \times 10^9/L$ (valors de referència: $4-10 \times 10^9/L$), hemoglobina 4.3 g/dL (valors de referència: 13-17g/dL) i plaquetes $34 \times 10^{12}/L$ (valors de referència: $150-410 \times 10^{12}/L$). Es tracta d'una anèmia macrocítica (volum

Figura 1. a) Neutròfils hipersegmentats. b) Sèrie vermella: presència d'alguns macroovalòcits (estrella), esquistòcits (rombe) i dacriòcits (fletxa).



Paraules clau:

Pancitopènia
Anèmia megaloblàstica
Cobalamina
Vitamina B12
Folat

corpuscular mig -VCM- de 113fL (valors de referència: 83-101fL)) i arregenerativa: els reticulòcits són de $14 \times 10^9/L$ (valors de referència: $50-100 \times 10^9/L$). Seguint els criteris del laboratori, es realitza frotis de sang perifèrica, on s'observa anisocitosi i poiquilocitosi amb alguns dacriòcits, macroovalòcits i esquistòcits. També

es descriu la presència de neutròfils hipersegmentats tipus pleocariòcits. Vegeu Figura 1.

La resta de magnituds de l'anàlisi sanguínia es troben resumides en la taula 1.

Es transfonen 3 concentrats d'hematies i s'ingressa el pacient per completar estudi de pancitopènia.

En els dies següents es realitzen altres proves sèriques de bioquímica, immunologia i microbiologia per valorar totes les possibles causes de pancitopènia. Els resultats es mostren en la taula 2.

A més a més, es realitza un aspirat de moll d'os a estèrnum per tal de descartar malaltia hematològica. L'informe final conclou que es tracta d'una medul·la òssia hiperplàstica amb intensa hiperplàsia de la sèrie eritroblàstica, a expenses dels estadis més immadurs. Es descriu una megaloelastosi molt important així com displàsia de les tres sèries hematopoètiques. Es recomana descartar dèficit de factors madurats com cobalamines i folats.

Finalment el pacient és diagnosticat d'anèmia megaloblàstica i s'inicia cobalamina via intramuscular i àcid fòlic via oral.

Després del tractament pautat, el pacient mostra millora clínica amb resolució del quadre diarreic. Davant la troballa de colonització per *H. pylori*, s'inicia tractament quàdruple amb omeprazol 20 mg cada 12 hores, claritromicina 500 mg cada 12 hores, amoxicilina 1g cada 12 hores i metronidazol 500 mg cada 12 hores.

En el moment de l'alta hospitalària, el pacient ja no presenta leucopènia (leucòcits $5.20 \times 10^9/L$) ni trombopènia (plaquetes $197 \times 10^{12}/L$) i l'anèmia mostra una evolució favorable, amb una hemoglobina de 9.3g/dL, un VCM de 101 fL i una amplitud de distribució eritrocitària (ADE) del 22%.

Un cop finalitzat el tractament antibiòtic, es recomana al pacient continuar amb Optovite (cianocobalamina 1000 µg) intramuscular mensual i valorar retirada progressiva un cop verificada la resolució de la colonització per *H. Pylori*. I continuar la resta del tractament segons nivells o simptomatologia digestiva: omeprazol 20 mg 0-1-0, Lederfolín (àcid folínic) 15 mg 1-0-0.

Taula 1. Resultats obtinguts en les proves de bioquímica i hemostàsia realitzades al laboratori d'urgències. Els valors fora dels intervals de referència es troben marcats en negreta.

Magnitud (unitats)	Resultat	Valors de referència
Glucosa (mg/dL)	107	70-110
Urea (mg/dL)	21	17-43
Creatinina (mg/dL)	0.80	0.72-1.18
Filtrat glomerular (sèrum)	>90 ml/min/1.73m ²	0-171
Sodi (mmol/L)	136	136-146
Potassi (mmol/L)	3.9	3.50-5.10
Osmolalitat (mOsm/kg)	283	275-295
Proteïna total (g/L)	63	66-83
Bilirubina (mg/dL)	2.25	0.30-1.20
Alanina amino transferasa (U/L)	90	3-50
Creatinina kinasa (U/L)	46	0-171
Proteïna C reactiva (mg/L)	0.5	0-5
Lactat deshidrogenasa (U/L)	5115	135-247
Temps de protrombina, rati (segons)	1.46	0.7-1.29

Taula 2. Resultats obtinguts en les proves de bioquímica, immunologia i microbiologia realitzades al pacient. Els valors fora dels intervals de referència es troben marcats en negreta.

Prova (unitats)	Resultat	Valor de referència
Àcid fòlic (mg/mL)	2.1	3.5-20.5
Cobalamines (pg/mL)	<83	187-883
Gastrina (pg/mL)	30.1	13-115
Pepsinogen (ng/mL)	104	50-310
Ac. Anti-cèl·lules parietals	Negatiu	Negatiu
Ac. Anti-factor intrínsec (U/mL)	1.76	0-18
Detecció d'Ag. d' <i>Helicobacter pylori</i>	Positiu	Negatiu

Ac: anticòs. Ag: antigen.

DISCUSSIÓ

El pacient presentava una pancitopènia severa amb una reducció significativa de les tres sèries hematopoètiques (glòbuls vermells, glòbuls blancs i plaquetes). El diagnòstic diferencial d'una pancitopènia requereix descartar malalties primàries de la medul·la òssia i altres causes secundàries que poden afectar l'hematopoesi (Figura 2).

En l'abordatge diagnòstic d'una pancitopènia és fonamental dur a terme una revisió detallada de la història clínica, una exploració física amb èmfasi en la presència o no d'hepatoesplenomegàlia i proves de laboratori, incloent-hi un hemograma, frotis de sang perifèrica, estudis de funció medul·lar (aspirat o biòpsia medul·lar) i anàlisis bioquímiques. La identificació de la causa subjacent és crucial per orientar el diagnòstic i establir el tractament adequat.

En revisar la història clínica, el pacient no presentava antecedents patològics rellevants que justificuessin els resultats de l'hemograma. Durant l'exploració física, no es va detectar hepatoesplenomegàlia, però sí una

pal·lidesa cutània compatible amb l'anèmia present. Com que el pacient no prenia cap medicament, es va descartar que la pancitopènia fos d'origen farmacològic.

A causa de la simptomatologia amb diarrees i febrícula, es van sol·licitar estudis serològics per a diversos virus (virus Hepatitis A, virus Hepatitis B, virus Hepatitis C, Virus de la Immunodeficiència Humana, virus Epstein Barr, Citomegalovirus, Parvovirus B19), que van resultar negatius, exclouent una infecció vírica com a causa. De la mateixa manera, les proves immunològiques per valorar la presència d'una malaltia autoimmunitària van ser negatives.

L'anèmia present era macrocítica (VCM>100fL) i, en l'ampliació de l'estudi de reticulòcits, es va confirmar que era arregenerativa. L'estudi de medul·la òssia va revelar una hipercel·lularitat amb megaloblastosi severa. Els resultats per tant van descartar una malaltia hematològica primària (leucèmia, limfoma, síndrome mielodisplàsica o anèmia aplàsica). Els nivells sèrics de folat i cobalamina van mostrar un dèficit de totes dues vitamines, confirmant el diagnòstic

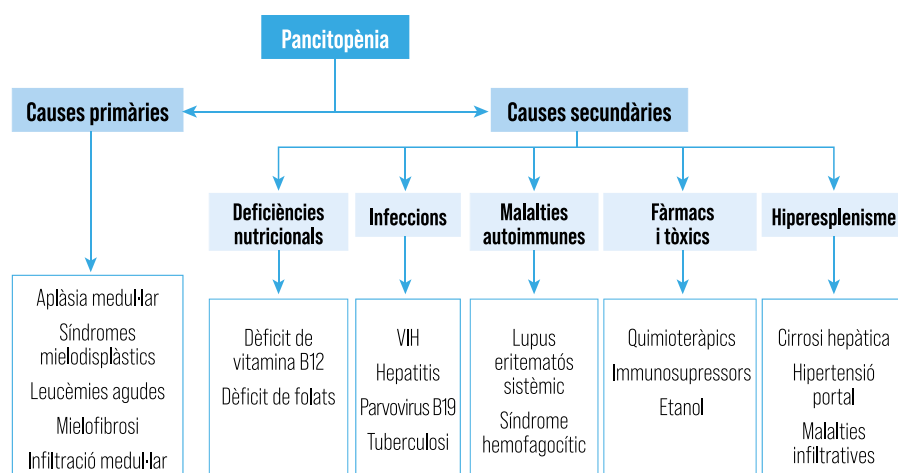
d'anèmia megaloblàstica. Les proves d'anticossos anti-cèl·lules parietals i anti-factor intrínsec van descartar l'anèmia perniciosa. En canvi, l'estudi d'*Helicobacter pylori* va resultar positiu.

ANÈMIA MEGALOBLÀSTICA

L'anèmia megaloblàstica és una alteració hematològica causada per una síntesi defectuosa de l'ADN en els precursors hematopoètics, fet que comporta una producció ineficaç de glòbuls vermells i hemòlisi intramedul·lar. Aquesta alteració es manifesta a la sang perifèrica com una anèmia macrocítica, sovint acompanyada de leucopènia i trombocitopènia.

Les causes principals d'anèmia megaloblàstica són la deficiència de vitamina B9 (folat) i vitamina B12 (cobalamina). No obstant això, també pot estar provocada per trastorns congènits, causes autoimmunitàries o per l'ús de determinats fàrmacs, especialment quimioteràpics i antagonistes del folat. La identificació de la causa subjacent és essencial per es-

Figura 2. Causes de pancitopènia. a) Neutròfils hipersegmentats. b) Sèrie vermella: presència d'alguns macroovalòcits (estrella), esquistòcits (rombe) i dacriòcits (fletxa).



L'objectiu del cas clínic és revisar les principals causes de pancitopènia i posar de manifest que un dèficit vitamínic secundari a una malnutrició pot tenir conseqüències greus per a la població.

tablar el diagnòstic i instaurar el tractament adient.

ABSORCIÓ DE LA VITAMINA B12

L'absorció de la vitamina B12 és un procés complex que presenta diverses etapes. Comença a l'estómac, on l'acidesa gàstrica i l'acció de la pepsina alliberen la vitamina de les proteïnes a les quals està unida. Posteriorment, s'uneix a una proteïna transportadora anomenada haptocorrina, que la protegeix de la degradació en l'ambient àcid de l'estómac.

Quan arriba al duodè, l'haptocorrina és degradada per enzims pancreàtics a causa del pH alcalí, fet que allibera la cobalamina. Aquesta s'uneix al factor intrínsec, una glicoproteïna produïda per les cèl·lules parietals gàstriques, formant un complex que serà transportat fins a l'ili. En aquesta última part de l'intestí prim, el complex és reconegut per receptors específics en els enteròcits, permetent-ne l'absorció.

Dins dels enteròcits, el factor intrínsec es degrada i la vitamina B12 és captada per la transcobalamina II, que la transporta a través del torrent sanguini fins als teixits on serà utilitzada o emmagatzemada al fetge.

INTERACCIÓ ENTRE EL METABOLISME DEL FOLAT I LA VITAMINA B12

El metabolisme del folat i la vitamina B12 estan interconnectats. Ambdues vitamines participen en la transferència de grups metil, essencial per a la síntesi d'ADN (Figura 3). La seva deficiència provoca una disminució de la timidina disponible per a la replicació cel·lular, generant alteracions hematològiques.

Durant la síntesi de pirimidines, el 5,10-metilentetrahidrofolat actua com a donador de metil i es converteix en dihidrofolat, que ha de ser reduït novament a tetrahidrofolat per poder ser reutilitzat. L'enzim dihidrofolat reductasa és una diana de diversos fàrmacs

que inhibeixen la síntesi d'ADN i contribueixen a l'aparició de l'anèmia megaloblàstica.

CAUSES DE DEFICIÈNCIA DE VITAMINA B12

La vitamina B12 és un nutrient essencial que el cos humà no pot sintetitzar i es troba gairebé exclusivament en aliments d'origen animal com la carn, el peix i els ous. Les reserves corporals normals de vitamina B12 oscil·len entre 3 i 5 mg, i el requeriment diari en adults és de 2,4 µg. A causa de les seves reserves, poden passar diversos anys abans que es manifesti una deficiència. Les principals causes de déficit són:

- Aportació dietètica insuficient: dietes vegetarianes/veganes estrictes o situacions de malnutrició.
- Malabsorció gàstrica:
 - Anèmia perniciosa (destrucció autoimmune de les cèl·lules parietals gàstriques).
 - Gastritis per *Helicobacter pylori*.
 - Gastrectomia o cirurgia bariàtrica.
 - Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Malabsorció intestinal:
 - Malaltia celíaca, malaltia de Crohn, limfomes i amiloïdosi.
- Fàrmacs: metformina, inhibidors de la bomba de protons i anticonceptius orals.

CAUSES DE DEFICIÈNCIA DE FOLAT

El folat també és un nutrient essencial que el cos humà no pot sintetitzar. Es troba en vegetals de fulla verda, fruites, fruita seca, ous i carns. La ingesta diària recomanada és de 400 µg en adults i 600 µg en dones embarassades. La deficiència de folat pot deure's a:

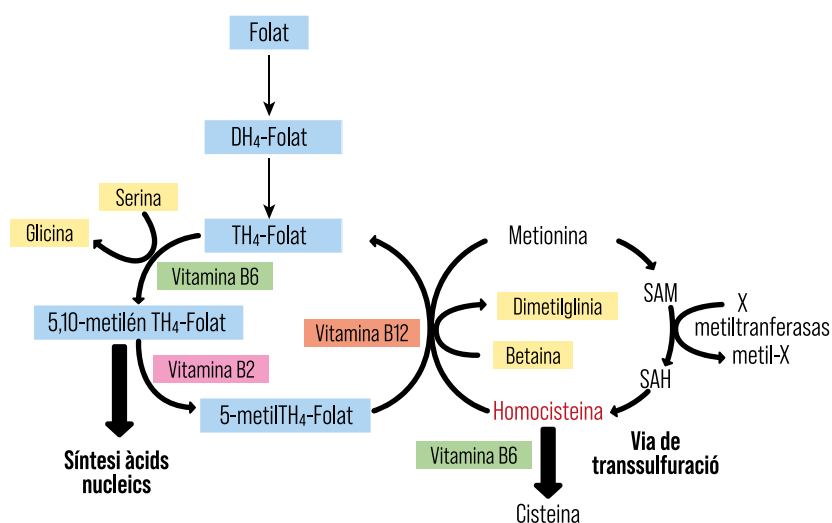
Estats fisiològics:

- Embaràs i lactància: els requeriments diaris augmenten, per la qual cosa es recomana la suplementació amb àcid fòlic com a profilaxi.
- Nounats: la demanda de folat és fins a 10 vegades superior a la dels adults.

Condicions patològiques:

- Trastorns hematològics: la deficiència de folat sovint acompanya l'hemòlisi crònica. També apareix en altres malalties que es caracteritzen per un alt recanvi cel·lular, com les neoplàsies mieloproliferatives o les neoplàsies malignes.
- Malalties inflamatòries cròniques com la tuberculosi i l'artritis reumatoide.
- Diàlisi prolongada, insuficiència cardíaca congestiva i hepatopaties.

Figura 3. Metabolisme del folat i de la vitamina B12 en la síntesi d'àcids nucleics



El diagnòstic diferencial d'una pancitopènia requereix descartar malalties primàries de la medul·la òssia i altres causes secundàries que poden afectar l'hematopoesi

- Malabsorció per celiaquia, reseció intestinal, gastrectomia parcial, malaltia de Crohn, sprue tropical o infeccions sistèmiques.
- Fàrmacs: metotrexat, trimetoprim i alguns antiepilèptics.

MANIFESTACIONS CLÍNQUES

Les manifestacions clíniques de la deficiència de folat i vitamina B12 poden ser similars en alguns aspectes, però també presenten diferències importants:

- Manifestacions hematològiques: la manifestació més comuna és l'anèmia megaloblàstica, caracteritzada per la presència d'eritròcits macrocítics a la sang perifèrica i cèl·lules precursors megaloblàstiques a la

medul·la òssia que exhibeixen di-sincronia nuclear-citoplasmàtica. L'eritropoesi ineficaç condueix a hemòlisi intramedul·lar, clàssicament amb nivells elevats de lactat deshidrogenasa i haptoglobina indetectable. En casos més greus, també es poden veure afectades la resta de línies cel·lulars, observant-se diferents citopènies a la sang perifèrica i fins i tot pancitopènia. Els símptomes secundaris a l'anèmia inclouen fatiga, debilitat i pal·lidesa cutània.

- Manifestacions gastrointestinals: La glositis atròfica (llengua inflama-da, eritematosa i llisa) és un signe comú, tot i que inespecífic. També poden aparèixer diarrea i restrenyiment.
- Manifestacions neurològiques: La deficiència de cobalamina s'associa amb neuropatia perifèrica i degeneració combinada subaguda de la medul·la espinal, mentre que en la deficiència de folat aquestes manifestacions neurològiques són poc freqüents.
- Altres troballes: S'observa un major risc de trombosi, possiblement com a conseqüència de la hiperhomocisteïnèmia. La deficiència de folat en dones embarassades pot provocar defectes del tub neural en el fetus, mentre que la deficiència de vitamina B12 s'associa amb problemes neurològics en el lactant si la mare presenta dèficit.

La taula 3 recull un resum de les manifestacions clíniques d'ambdues deficiències.

Si se sospita una deficiència, es recomana mesurar els nivells de totes dues vitamines en sang abans d'iniciar el tractament, ja que administrar només folat en una deficiència de vitamina B12 podria emascarar l'anèmia i no prevenir el dany neurològic.

AVALUACIÓ INICIAL

Si bé no existeix un "gold standard" per diagnosticar l'anèmia megaloblàstica, la combinació d'una correcta avaluació clínica i estudis de laboratori solen ser suficients per establir-lo amb precisió.

Cal investigar l'alimentació del pacient, ja que una ingesta insuficient d'aliments rics en folat o vitamina B12 pot ser la causa subjacent. En el cas que ens ocupa, al re-interrogar el pacient, aquest va referir dieta deficitària així com alteració del ritme deposicional de temps d'evolució. També és important considerar antecedents d'intervencions quirúrgiques, especialment aquelles que afecten el tracte gastrointestinal, com una gastrectomia o una resecció intestinal, ja que poden comprometre l'absorció d'aquests nutrients.

Els símptomes gastrointestinals, com diarrea crònica, signes de malabsorció, glositis o estomatitis, poden ser indicis addicionals d'una deficiència. En l'àmbit neurològic, la presència de parestèsies, atàxia, alteracions cognitives o debilitat muscular suggereix una possible deficiència de vitamina B12. A més, l'ús de certs medicaments, com metformina, inhibidors de la bomba de protons o antagonistes de l'àcid fòlic, pot interferir amb l'absorció d'aquests micronutrients i contribuir al desenvolupament de l'anèmia.

Des del punt de vista del laboratori clínic, un hemograma complet pot revelar una anèmia macrocítica,

Taula 3. Manifestacions clíniques de la deficiència del folat i de la vitamina B12.

Manifestacions clíniques	Deficiència folat	Deficiència vitamina B12
Anèmia megaloblàstica	Sí	Sí
Neuropatia	No	Sí
Alteracions psiquiàtriques	Poc comú	Sí (depressió, psicosi)
Alteracions gastrointestinals	Sí	Sí
Defectes del tub neural	Sí (en embaràs)	No
Afectació medul·lar	No	Sí



caracteritzada per un VCM superior a 100 fL. L'anèmia pot presentar-se sola o acompanyada de leucopènia o trombocitopènia. En alguns casos, si hi ha una deficiència concomitant de ferro, el VCM pot no estar elevat (ja que l'anèmia ferropènica és microcítica i es produeix un fenomen de compensació), però l'amplitud de distribució eritrocitària (ADE) pot estar augmentada.

L'anàlisi d'un frotis de sang perifèrica és clau per identificar característiques morfològiques dels eritròcits que poden orientar el diagnòstic. És comú observar anisocitosi, és a dir, una variació en la mida dels eritròcits, així com poiquilocitosi, que fa referència a alteracions en la forma cel·lular. En aquest context, poden aparèixer macroovalòcits, cèl·lules en forma de llàgrima (dacriòcits) i, en casos més greus, esquistòcits (hematies fragmentats), puntejat basòfil, cossos de Howell-Jolly i eritroblasts.

Una altra troballa característica de l'anèmia megaloblàstica és la presència de neutròfils hipersegmentats (el nucli d'aquests presenta més de 5 segments, quan en condicions normals se n'observen 3 o 4), els quals són altament suggestius quan es detecten en pacients amb anèmia macrocítica.

CONCLUSIONS

La pancitopènia, que consisteix en la disminució de les tres sèries

hematopoètiques (vermella, blanca i plaquetar) pot originar-se per causes primàries (alteració en la medul·la òssia) o secundàries (deficiències nutricionals, infeccions, malalties autoimmunes, presa de fàrmacs o tòxics, hiperesplenisme). Per això és fonamental realitzar una bona anamnesi i revisió de la història clínica del pacient per tal de tenir en compte factors exògens com l'alimentació o la presa de fàrmacs que puguin induir aquestes alteracions en l'hemograma. Un cop evidenciada aquesta pancitopènia, caldrà realitzar tota una sèrie de proves complementàries que ajudin a establir el diagnòstic: hemograma, bioquímica, serologies, proves d'immunologia i aspirat de medul·la òssia per filiar la causa.

El frotis de sang perifèrica aporta informació complementària que pot ser de gran ajuda en l'avaluació inicial de la pancitopènia. La presència d'hematies macrocítiques, tipus macroovalòcits, acompanyada de la hipersegmentació del nucli del neutròfil, és altament suggestiva d'anèmia megaloblàstica i pot orientar de manera precoç cap a una causa carencial.

Com s'ha vist en el cas anteriorment presentat, l'origen de la pancitopènia pot ser una anèmia megaloblàstica per dèficit de vitamina B12 o folats. Aquestes dues vitamines són essencials per a la síntesi d'àcids nucleics i per tant la seva deficiència pot portar a múltiples manifestacions: hematològiques, gastrointestinals i neurològiques principalment. La ràpida instauració del trac-

Aquestes dues vitamines són essencials per a la síntesi d'àcids nucleics i per tant la seva deficiència pot portar a múltiples manifestacions: hematològiques, gastrointestinals i neurològiques principalment.

tament amb aquestes dues vitamines produirà una millora del quadre clínic així com la normalització de l'hemograma i resta de paràmetres analítics.

És important que els professionals de la salut insistim en la importància de mantenir una dieta sana i equilibrada, ja que qualsevol dèficit nutricional pot tenir conseqüències severes/greus per a l'organisme. En aquest sentit, cal fer èmfasi en la necessitat de suplementar les dietes vegetarianes o veganes amb cobalamines (valorar si ferro i calci) per tal d'evitar conseqüències negatives per l'organisme que són totalment pre-visibles. ■

Bibliografia

1. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020 Mar;87(3):153-164. doi: 10.3949/cc-jm.87a.19072. PMID: 32127439
2. Ribeiro ML, Magalhaes Maia T. Eritropatologia Eds. Arrizabalaga B, González FA, Remacha AF. Ambos Marketing Ed. 2017.
3. Woessner Casas S, Florensa Brichs L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5ª edición. Madrid: Acción Médica, S.A. y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006. ISBN: 84-88336-59-4.
4. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev*. 2006 Nov;20(6):299-318. doi: 10.1016/j.blre.2006.02.002. Epub 2006 May 22. PMID: 16716475.
5. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):297-317. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.013. Epub 2016 Dec 14. PMID: 28189172.

La producció local de medicaments com a palanca de resiliència sanitària i transició verda

Josep Maria Guiu Segura

Consorci de Salut i Social de Catalunya.

Maria Colomé Font

Consorci de Salut i Social de Catalunya.

La pandèmia per COVID-19 va presentar un repte sense precedents per als sistemes sanitaris de tot el món, revelant vulnerabilitats estructurals i aguditzant mancances preexistents. La crisi sanitària va evidenciar diferents problemes crítics dels sistemes de salut, que en moltes cases van estar al límit de les seves capacitats operatives, posant de manifest la necessitat urgent de millorar les estratègies de preparació i resposta davant futures emergències sanitàries¹. Alhora, la pandèmia va destacar la dependència europea envers les cadenes globals de subministrament, que es va traduir en desproveïments de medicaments crítics, així com productes sanitaris i equips mèdics essencials², mostrant la fragilitat d'un sector sanitari amb gran dependència de les importacions. També va augmentar o constatar les desigualtats existents en l'accés als recursos sanitaris, especialment en països amb menys capacitat econòmica, que van experimentat majors dificultats per obtenir tractaments, vacunes o equips de protecció individual. D'altra banda, la pandèmia va posar en relleu la importància de la cooperació i coordinació entre països. La coordinació entre els Estats membres de la Unió Europea per assegurar una gestió eficient dels recursos sanitaris i medicaments, va permetre iniciatives com la compra conjunta de vacunes, superant dificultats tant en el marc legal com organitzatiu².

En un món globalitzat, la Unió Europea planteja la producció local de

medicaments com a aquella que es pot dur a terme en els seus estat membres. Però l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ja havia impulsat decididament la producció local de medicaments als països de baixos ingressos com una estratègia fonamental per garantir la seguretat sanitària, fins i tot abans de situacions excepcionals com la pandèmia de COVID-19, si bé es cert, que el fet que es tanquessin fronteres i que s'evidenciés les vulnerabilitats de la cadena de subministrament global ho va acabar de constatar. Així, un any després de la irrupció de la emergència sanitària, el 2021, l'assemblea mundial de salut va aprovar la resolució A74/A/CONF.1 "Enfortiment de la producció local de medicaments i altres tecnologies sanitàries per millorar-ne l'accés"³, que va posar de manifest la necessitat de millorar l'accés a medicaments i altres tecnologies sanitàries de qualitat, segurs, efectius i assequibles, entre altres mitjans, mitjançant l'enfortiment de les capacitats per a la producció local, especialment en països en vies de desenvolupament. Amb aquesta proposta es pretén reduir la dependència crítica de les importacions de medicaments⁴, una vulnerabilitat clarament exposada per la COVID-19, però també per l'increment dels desproveïments de medicaments a nivell global i per l'escalada de la inestabilitat geopolítica. L'OMS tracta també de promoure l'increment de les capacitats nacionals mitjançant la inversió en infraestructures farmacèu-

Paraules clau:

Producció local
Medicaments crítics
Compra pública
Sostenibilitat

tiques i la millora dels sistemes reguladors locals³. Així, aquestes mesures no només podrien garantir una disponibilitat més fiable de medicaments, sinó també contribuir al desenvolupament econòmic i a la creació d'ocupació local en països de renda baixa.

En qualsevol cas, la cooperació internacional, incloent-hi la transferència tecnològica, l'intercanvi de coneixement i el suport financer, resulten essencials per al desenvolupament i sostenibilitat de la producció farmacèutica local en aquests països⁵. Segons la OMS, la producció farmacèutica també ha d'alinejar-se amb les prioritats de salut pública, amb especial atenció a les malalties que afecten la població més vulnerable.

La promoció de la producció local de medicaments també podria tenir beneficis estratègics, com ara l'augment de la seguretat sanitària al tenir una cadena de subministrament estable i continua de medicaments crítics i essencials, l'accés a tractaments més assequibles per a la població, i la possibilitat d'impulsar la innovació farmacèutica adaptada a les necessitats específiques de cada país³. Cal destacar que la inversió en capacitats locals representa un instrument per al desenvolupament integral dels països, generant impactes positius tant en l'àmbit sanitari com econòmic i social⁶, quelcom que ja no afecta només a economies de renda baixa, sinó també a països amb renda alta.

La transició verda en el sector sanitari s'ha convertit en una prioritat estratègica per millorar la sostenibilitat ambiental, impulsar la innovació i enfortir la resiliència dels sistemes de salut⁷. La producció farmacèutica tradicional genera residus i emissions elevades de carboni, impactes que podrien mitigar-se adoptant pràctiques més sostenibles^{5,8}. Alhora, la transició cap a pràctiques més sostenibles no només impulsa la innovació en la indústria farmacèutica, també contribueix al

desenvolupament de tecnologies netes i processos de producció més eficients que, a més de minimitzar l'impacte ambiental, poden reduir costos i millorar l'accessibilitat als medicaments⁸. Si bé és cert que incorporar criteris de sostenibilitat en la selecció i compra de medicaments ha de poder permetre assumir la diferència de costos que es poden derivar de fabricar (com per exemple en el procés de síntesi química dels fàrmacs) en països on la regulació mediambiental és més estricta, respecte a països on no ho és tant. D'altra banda, impulsar la producció local incorporant aspectes de sostenibilitat pot incrementar la resiliència del sistema sanitari, especialment en moments de crisi, en disminuir la dependència de les cadenes globals de subministrament². Aquesta autosuficiència podria, doncs, ajudar a garantir un subministrament estable de medicaments essencials davant situacions d'emergència sanitària.

La transició verda requereix de la col·laboració activa i la compartició de coneixements entre diversos agents del sector farmacèutic i sanitari. Aquestes aliances són necessàries per desenvolupar capacitats de producció locals robustes i garantir-ne la viabilitat, així com ajudar en el foment d'un ecosistema sanitari sostenible, resilient i equitatiu⁶.

En aquest article es vol analitzar les tendències recents per afavorir la producció farmacèutica local, tant des del punt de vista de les polítiques per garantir la resiliència del sistema sanitari en medicaments crítics, com de la influència de la transició verda en la política farmacèutica i les polítiques de contractació pública de medicaments, que poden influir en la capacitat productiva a Europa i Espanya.

MÈTODES

Per la redacció d'aquest article s'ha dut a terme una cerca bibliogràfica a la base de dades PubMed, on s'han se-

leccionat els articles més rellevants sobre l'impacte en els sistemes de salut de la producció local de medicaments. Al seu torn, s'han consultat els documents publicats tant per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la Comissió Europea i l'Agència Europea del Medicament (EMA) i el Ministeri de Sanitat del Govern d'Espanya, sobre les noves tendències regulatòries respecte a la producció local de medicaments al context europeu i espanyol.

RESULTATS

Les polítiques per a incrementar el potencial de producció local de medicaments a Europa poden tenir un paper fonamental en la prevenció dels desproveïments de medicaments, alhora que reduir les possibles vulnerabilitats davant de futures crisis sanitàries o geopolítiques.

A continuació, es destaquen alguns aspectes clau d'aquest article:

GARANTIA DE SUBMINISTRAMENT

Els fabricants locals estan millor posicionats per mantenir un subministrament ininterromput en comparació amb proveïdors estrangers, que poden enfrontar-se a terminis de lliurament més llargs. La producció local pot contribuir a establir xarxes de subministrament fiables dins del país, reduint així la dependència de proveïdors externs⁹. Tot i que en molts països les autoritats sanitàries o reguladores exigeixen als fabricants garanties de subministrament continu com a requisit per a l'autorització de mercat⁹, els desproveïments de medicaments són un problema de salut pública global¹⁰.

ACCÉS GEOGRÀFIC

Els fabricants locals acostumen a tenir canals de distribució ja establerts que els permeten lliurar els productes de manera més eficient a zones remotes. Aquest avantatge geogràfic pot mi-

llorar significativament l'accés als medicaments, especialment en regions amb una cobertura sanitària limitada⁹.

RESERVA ESTRATÈGICA I ESTOCS DE SEGURETAT

Malgrat que les polítiques de reserva estratègica de medicaments han estat presents en molts països, a Espanya aquesta iniciativa política s'ha desplegat després de la pandèmia per COVID-19, creant el que ha de ser una *Reserva Nacional de Medicamentos*, (Medicamentos Estratégicos | AEMPS, n.d.). Aquest enfocament proactiu hauria de permetre afrontar potencials futures crisis i garantir la disponibilitat de medicaments crítics².

COOPERACIÓ EUROPEA

El foment de la producció local (en el context de la Unió Europea) pot impulsar la cooperació entre països, permetent als estats membre reduir costos d'inversió i millorar el seu poder de negociació. Aquesta estratègia és especialment rellevant per abordar les vulnerabilitats en les cadenes de subministrament i garantir una distribució més equitativa dels medicaments¹².

CANVIS LEGISLATIUS I INICIATIVES PER A LA PROMOCIÓ DE LA PRODUCCIÓ LOCAL DE MEDICAMENTS

En els darrers anys, la política farmacèutica a Europa i Espanya han experimentat canvis significatius, especialment en resposta a la pandèmia de COVID-19, i que, entre altres, tenen com a objectiu fomentar la promoció de la producció de medicaments a Europa. A continuació, es presenten alguns dels aspectes més rellevants:

L'ESTRATÈGIA FARMACÈUTICA PER A EUROPA

Iniciada a finals de 2020 i encara desenvolupament, aquesta estratègia té com a objectiu desenvolupar l'auto-

nomia estratègica de la Unió Europea i garantir una cadena de subministrament comunitària robusta. Inclou accions per desplegar mesures per millorar la disponibilitat de medicaments i abordar les vulnerabilitats identificades en les cadenes de subministrament durant la pandèmia¹³.

ALIANÇA DE MEDICAMENTS CRÍTIQS

La Comissió Europea, a través de l'Autoritat de Preparació i Resposta davant Emergències Sanitàries (HERA, en les seves sigles en anglès) va constituir l'Aliança de Medicaments Crítics per definir l'estratègia per fer front als desproveïments de medicaments i reforçar la seguretat de la cadena de subministrament. El treball de l'aliança s'ha presentat amb una iniciativa de proposta legislativa, que posa èmfasi en la inversió en la producció local (a nivell europeu), el paper de la compra pública i la sostenibilitat ambiental com a eixos principals^{14,15}.

INCENTIUS SOBRE LA CAPACITAT PRODUCTIVA LOCAL

L'Aliança de Medicaments Crítics recomana la creació d'un pla d'inversions europeu que combini programes de finançament de la UE i ajudes dels estats per reforçar la capacitat de producció de medicaments crítics a Europa. Això pot facilitar que les empreses inverteixin en la seva infraestructura (i la seva millora) i capacitats productives¹⁵.

LA COMPRA PÚBLICA COM A MOTOR DE LA PRODUCCIÓ LOCAL DE MEDICAMENTS

La Unió Europea vol implementar polítiques que prioritzen la producció local en els processos compra de medicaments, especialment en medicaments crítics. Aquestes mesures han de contribuir a reduir la dependència de fabricants externs i garantir la seguretat del subministrament de medicaments¹⁵.

Alguns països europeus, com

La transició verda en el sector sanitari s'ha convertit en una prioritat estratègica per millorar la sostenibilitat ambiental, impulsar la innovació i enfortir la resiliència dels sistemes de salut

França, ja han apostat per estratègies de relocalització de medicaments crítics. "Strategie de Relocalisation" inclou incentius financers per a empreses que produeixin a nivell nacional i la prioritització de productes locals en les licitacions públiques¹⁶.

ESTABLIMENT D'ESTOCS DE SEGURETAT

La creació de mecanismes per mantenir estocs de seguretat de medicaments crític suposa un repte en la gestió logística en l'àmbit farmacèutic. Alhora, pot ajudar a les empreses a gestionar millor les fluctuacions en la demanda i a garantir un subministrament constant^{14,15}.

AVALUACIÓ DE VULNERABILITATS

L'Aliança promou l'establiment d'una llista europea de medicaments crítics vulnerables, la qual cosa permetrà identificar i abordar les necessitats específiques i accions específiques que poden incloure la producció local, millorant així la capacitat de resposta a fluctuacions de la demanda o situacions de crisis^{14,15}.

INTERVENCIONS EN EL MERCAT

La UE s'ha mostrat en disposició per intervenir directament en el mer-

cat, com es va evidenciar amb les restriccions temporals a l'exportació de vacunes, la compra agregada de vacunes i tractaments per al COVID-19 o la compra agregada de medicaments o fàrmacs crítics a nivell europeu^{6,15}.

ESTRATÈGIA DE LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA A ESPANYA

El pla industrial espanyol (*Estrategia de la Industria Farmacéutica 2024-2028*) també promou la promoció de la producció local de medicaments, un factor clau per garantir l'autosuficiència i la resiliència del sistema sanitari, especialment en situacions de crisi¹⁷.

INICIATIVA PÚBLICO-PRIVADA: L'EMPRESA TERAFRONT

Terafront Farmatech és una empresa semipública d'innovació farmacèutica espanyola. Impulsada pel Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats espanyol, en col·laboració amb les companyies privades Rovi i Insud Pharma¹⁸. Aquesta nova empresa té la intenció de promoure el desenvolupament de medicaments especialment en l'àmbit de les teràpies avançades. És potser l'exemple més clar de la intervenció pública per a promoure la producció local.

DISCUSSIÓ

Un sistema sanitari resiliència és un sistema de salut conscient de possibles amenaces, capaç de respondre de manera àgil, efectiva i eficient a situacions de crisi o reptes, adaptant-se i mantenint la seva capacitat per a brindar atenció mèdica de qualitat a la població. Això implica que el sistema està dissenyat per ser flexible i adaptable, amb recursos suficients, així com la capacitat de coordinar i col·laborar amb altres sectors rellevants durant situacions d'emergència.

Els desproveïments representen un problema global de salut públi-

ca¹⁹ i els pacients en són els principals afectats: les conseqüències impacten directament sobre la seva salut física i mental així com la seva economia. Diversos estudis confirmen el deteriorament de l'estat de salut i l'augment de la morbiditat en els pacients afectats a conseqüència de l'endarreriment en l'administració de teràpies, substitucions per tractaments menys òptims o perquè no existeix una alternativa disponible en el mercat^{20,21} o el medicament és insubstituïble. D'altra banda, els desproveïments també impliquen una sobrecàrrega directa sobre els professionals, l'administració i el sistema de salut. Aquests problemes es van veure especialment agreujats en situacions d'emergència com en el cas de la pandèmia de la COVID-19.

Actualment, ens trobem en una situació on la majoria de països depenen de la importació de matèries primeres de tercers països que es troben fora de la Unió Europea. Es poden donar escenaris en què es doni un augment de demanda inesperada de matèries primeres o principis actius que resulti en un trencament de la cadena de subministrament. Així com l'increment de tensions polítiques entre països. L'existència d'una suficient capacitat de manufactura en l'àmbit europeu permetria fer front a aquestes situacions superant vulnerabilitats i assegurant un subministrament segur de medicaments²².

La promoció o incentius a la producció local, tanmateix, no es pot limitar a ser una simple resposta reactiva a les diferents crisis, sinó que ha d'inserir-se en un marc estratègic que combini la millora de la preparació davant emergències sanitàries. Així, l'abordatge ha d'anar més enllà de l'increment de capacitat productiva i transformar també aquest mitjançant tecnologies més sostenibles i avançades; per tant, la transició verda en l'àmbit sanitari i industrial ofereix oportunitats no només

Un sistema sanitari resiliència és un sistema de salut conscient de possibles amenaces, capaç de respondre de manera àgil, efectiva i eficient en situacions de crisi o reptes, adaptant-se i mantenint la seva capacitat per brindar atenció mèdica de qualitat a la població.

per reduir l'impacte ambiental del sector sanitari i farmacèutic, sinó també per impulsar la innovació i optimitzar els processos de fabricació.

Les diferents iniciatives analitzades —com l'Estratègia Farmacèutica per a Europa, l'Aliança de Medicaments Crítics o l'*Estrategia de la Industria Farmacéutica* a posen en relleu la voluntat política de promoure la producció local. Per tant, s'observa una forta tendència a protegir i enfortir la capacitat productiva interna, mostrant un canvi de paradigma respecte altre moments, especialment fins a la pandèmia per COVID-19, en què la subcontractació global i la "deslocalització" eren dominants.

Malgrat la potencialitat d'aquestes programes, cal remarcar que la seva implementació comporta reptes importants. Des d'una perspectiva econòmica, la producció local pot incrementar costos i requerir inversions considerables en infraestructures, recursos humans i tecnologia. Així mateix, l'aposta per la producció nacional o europea ha d'equilibrar-se amb la necessitat de mantenir la col·laboració i el comerç internacionals, cabdals per a la transferència de

coneixement i la innovació. També cal treballar perquè la promoció de la producció local no redueixi la capacitat de països de renda més baixa per accedir a medicaments, i poder donar suport a que puguin desenvolupar les seves pròpies capacitats productives.

Finalment, en la implantació d'aquestes polítiques seria adequat poder avaluar l'impacte a llarg termini d'aquestes polítiques en la reducció dels desproveïments, la competitivitat industrial i la petjada de carboni del sector farmacèutic, així com la capacitat per facilitar l'accés equitatiu a medicaments en el context europeu i global.

CONCLUSIONS

La producció local de medicaments esdevé un element clau per a enfortir la resiliència dels sistemes de salut i reduir la vulnerabilitat de cadenes globals de subministrament, especialment arran de la pandèmia de la COVID-19. L'impuls de la producció local i la transició verda es consideren la via per dotar els sistemes sanitaris europeus d'una major robustesa i capacitat de resposta davant possibles futures crisis. La sostenibilitat ambiental constitueix un eix essencial dins aquest procés de reforç de la producció farmacèutica,

implica avançar cap a processos productius més nets i eficients, reduint emissions de carboni i residus. Les iniciatives europees i la creixent voluntat política en aquest àmbit posen de manifest la rellevància de promoure un mercat estable que estimuli inversions i permeti disposar d'estocs estratègics. En paral·lel, les polítiques de compra pública de medicaments, als diferents nivells (des de la compra agregada a nivell europeu com a nivell hospitalari) poden ser la palanca de canvi i transformació del sector, incorporant requeriments ambientals i de garantia de subministrament als fabricants de medicaments. ■

Bibliografia

1. Promoting access to medical technologies and innovation : intersections between public health, intellectual property, and trade. World Health Organization : World Intellectual Property Organization : World Trade Organization; 2021
2. Grumiller J, Grohs H. Improving security of supply for critical products in the global north and south post-covid-19: the cases of medical and pharmaceutical goods. Österreichische Entwicklungspolitik; 2021
3. World Health Organization. Strengthening local production of medicines and other health technologies to improve access. En: Agenda item 134. Ginebra; 2021 [citad 19 març 2025]. Disponible a: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_ACONF1-en.pdf
4. Kaplan WLRichard. Local production of pharmaceuticals: industrial policy and access to medicines - an overview of key concepts, issues and opportunities for future research [Internet]. Health, Nutrition a.... Washington DC: World Bank; 2005 [citad 20 març 2025]. Disponible a: <http://documents.worldbank.org/curated/en/551391468330300283>
5. World Health Organization. World Local Production Forum (WLPF). 2025 [citad 20 març 2025]. Disponible a: <https://www.who.int/initiatives/world-local-production-forum>
6. Velásquez G. Rethinking Global and Local Manufacturing of Medical Products After COVID-19. SpringerBriefs in Public Health. 2022;39-58.
7. Ministerio de Sanidad - Ministerio - Plan Estratégico de Salud y Medio Ambiente 2002-2026. [citad 24 març 2025]. Disponible a: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/planesEstrategias/pesma/home.htm>
8. Guin Segura JM, et al. Incorporació de criteris mediambientals i de sostenibilitat en els procediments de compra de medicaments. Circ Farm. 2022;80(3):51-5
9. World Health Organization. Local Production for Access to Medical Products: Developing a Framework to Improve Public Health. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2011;1-78.
10. Musazzi UM, Di Giorgio D, Minghetti P. New regulatory strategies to manage medicines shortages in Europe. Int J Pharm 2020;579:119171.
11. Medicamentos estratégicos | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2024. [citad 24 març 2025]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-estrategicos/?lang=ca#listado>
12. European Medicines Agency. MSSG Toolkit on recommendations on tackling shortages of medicinal products Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products (MSSG) MSSG Toolkit on recommendations on tackling shortages of medicinal products Guidance document for use by the MSSG to facilitate identification of recommendations on critical shortages of medicinal products. Amsterdam; 2023 [citad 20 març 2025]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mssg-toolkit-recommendations-tackling-shortages-medicinal-products_en.pdf
13. Reform of the EU pharmaceutical legislation - European Commission. [citad 24 març 2025]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en
14. European Commission. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL laying a framework for strengthening the availability and security of supply of critical medicinal products as well as the availability of, and accessibility of, medicinal products of common interest, and amending Regulation (EU) 2024/795 (Text with EEA relevance). 2025 [citad 19 març 2025]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/document/download/2abe4fc8-059e-47d9-a20a-d9e-3bfc5dc2c_en?filename=mp_com2025_102_act_en.pdf
15. Critical Medicines Alliance. STRATEGIC REPORT OF THE CRITICAL MEDICINES ALLIANCE. 2025 [citad 19 març 2025]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/document/download/3da9dfc0-c5e0-4583-a0f1-1652c7c18c3c_en?filename=hera_cma_strat-report_en.pdf
16. France 2030 : accélérer la relocalisation des médicaments essentiels | Direction générale des Entreprises. [citad 24 març 2025]. Disponible a: <https://www.entreprises.gouv.fr/la-dge/actualites/france-2030-accelerer-la-relocalisation-des-medicaments-essentiels>
17. Estrategia de la Industria Farmacéutica 2024-2028. 2024 [citad 24 març 2025]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infindustria/docs/Estrategia_de_la_industria_farmaceutica.pdf
18. Terafront Farmatech - Wikipedia, la enciclopedia libre. 2025 [citad 24 març 2025]. Disponible a: https://es.wikipedia.org/wiki/Terafront_Farmatech
19. Bochenek T, Abilova V, Alkan A, Asanin B, de Miguel Berian I, Besovic Z, et al. Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. Front Pharmacol. 2017;8:942.
20. McLaughlin M, Kotis D, Thomson K, Harrison M, Fennessy G, Postelnick M, et al. Effects on patient care caused by drug shortages: a survey. J Manag Care Pharm. 2013;19(9):783-8.
21. World Health Organization. Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems. 2016 [citad 26 març 2025]. Disponible a: <https://iris.who.int/handle/10665/331028>
22. European Commission. Vulnerabilities of the global supply chains of medicines COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Structured Dialogue on the security of medicines supply. Luxembourg; 2022 [citad 26 març 2025]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/document/download/77accdd2f-7f0c-4069-b295-968375edb1d5_en?filename=mp_vulnerabilities_global-supply_swd_en.pdf

Avenços i perspectives de la farmacoteràpia de l'obesitat: una revisió de la seva evolució i eficàcia terapèutica

INTRODUCCIÓ

L'obesitat és una malaltia crònica multifactorial que afecta a 890 milions de persones globalment¹. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix el sobrepès i l'obesitat de forma quantitativa a través dels valors de l'índex de massa corporal (IMC). Un IMC entre 25,0 – 29,9 kg/m² es considera sobrepès, mentre que un IMC >30,0 kg/m² es considera obesitat². L'obesitat té repercussions a nivell de salut cardiovascular, a més de tenir un impacte negatiu en altres malalties cròniques, relació amb càncers, amb desordres de salut mental, i s'associa amb un increment de mortalitat per totes les causes³.

La seva incidència s'ha duplicat entre adults i quadruplicat entre adolescents des de 1990. Actualment, es cataloga com "l'epidèmia moderna"⁴. L'increment substancial i generalitzat de les taxes d'obesitat a escala mundial l'ha convertit en un problema de salut pública en països desenvolupats i en vies de desenvolupament. Als països desenvolupats, es preveu que l'obesitat greu dupliqui la seva prevalença del 10 al 20% entre 2020 i 2035, la qual cosa suposa una enorme amenaça per als sistemes sanitaris⁵.

D'acord amb un estudi europeu realitzat entre 2017 i 2018, l'obesitat a Espanya afectava al 15,1% de la població, una prevalença superior a la mitjana europea del 12,6%⁶. La prevalença de l'obesitat

ha augmentat a Espanya des de 1987, mantenint-se estable, amb valors superiors al 15% durant l'última dècada¹. Segons l'Enquesta Europea de Salut a Espanya de l'any 2020, un 16,5% dels homes i un 15,5% de les dones adultes patien obesitat⁷. A l'Enquesta de salut de Catalunya de 2020, es va trobar que més de la meitat de la població de 18 a 74 anys tenia excés de pes (sobrepès o obesitat), concretament, el 33,7% patia sobrepès i el 17% obesitat⁸.

MANEIG FARMACOLÒGIC PER AL TRACTAMENT DE L'OBESITAT

L'obesitat és el resultat d'un desequilibri fisiològic on la ingesta energètica supera la despesa energètica⁹. Les modificacions en l'estil de vida (alimentació i exercici físic), són el pilar fonamental en el tractament de l'obesitat. Les guies terapèutiques recomanen un objectiu de pèrdua de pes del 5-10% respecte al pes basal pels adults en un període de 6-12 mesos, perquè amb aquesta reducció s'observa una millora de salut i reducció de les complicacions relacionades amb el pes¹⁰. Si no s'assoleixen els objectius tenim l'opció d'instaurar tractament farmacològic, tot i que aquest sols s'ha d'instaurar si els primers no són efectius, i de forma complementària a les intervencions en l'estil de vida. Encara que cada cop més, existeix un interès creixent en el desenvolupament de teràpies farmacològiques per facilitar la pèrdua de

Marta Albanell Fernández

Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Servei de Farmàcia, Àrea del Medicament. Hospital Clínic de Barcelona.

Marina Rovira Illamola

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

Paraules clau:

Obesitat
Tractament farmacològic
Eficàcia
Seguretat
Anàlegs GLP-1

pes i la reducció de la prevalença de l'obesitat i les seves complicacions^{2,9,11}.

El maneig de l'obesitat, que inclou canvis en l'estil de vida i si es precisa tractament farmacològic i/o cirurgia bariàtrica, requereix un abordatge multidisciplinari³. El grau de pèrdua de pes aconseguit amb cadascuna d'aquestes estratègies és altament heterogeni, encara que el major repte actual és mantenir la pèrdua de pes a llarg termini¹⁰. La teràpia farmacològica és potencialment útil en alguns individus amb obesitat que són més sensibles als senyals alimentaris i a les propietats gratificants dels aliments, en comparació amb individus amb normopès. Els estudis suggereixen que els fàrmacs per a l'obesitat actuen en els circuits cerebrals de recompensa i control cognitiu, i són eines potencials per reduir la gana i augmentar la sensació de sacietat amb l'objectiu d'aconseguir una millor adherència a la reducció calòrica prescrita^{12,13}.

L'objectiu de la present revisió és recopilar tota l'evidència disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i la tolerabilitat de les teràpies farmacològiques aprovades (a Europa i als Estats Units) que, actualment, s'utilitzen per al tractament de l'obesitat.

MÈTODES

Es va realitzar una cerca bibliogràfica a les bases de dades Medline (a través de PubMed), Embase i Web of Science utilitzant la següent combinació de termes: 'pharmacology' AND 'obesity' AND ('treatment' OR 'drugs') al títol o resum. Es van incloure estudis observacionals, assaigs clínics i revisions que descrivien teràpies farmacològiques aprovades i comercialitzades per a l'obesitat en adults a Europa i Amèrica. La cerca es va limitar a teràpies emprades en humans i a articles publicats en els darrers 10 anys (2014-2024). Es van excloure estudis *in vitro* o en animals, molècules no farmacològiques (plantes o extrac-

tes naturals) emprades per perdre pes. Els articles seleccionats es van revisar a text complet per extreure'n la informació rellevant per a la revisió.

RESULTATS

Hi ha diversos tractaments aprovats per al control de l'obesitat, es diferencien en el mecanisme d'acció, l'eficàcia a llarg termini i el perfil de seguretat¹⁴. Actualment, hi ha cinc fàrmacs aprovats per l'Agència Europea de Medicaments (EMA) per al control de pes en pacients obesos: orlistat, naltrexona-bupropió, liraglutida, semaglutida i tirzepatida. A més, als Estats Units, la *Food and Drug Administration* (FDA) també té aprovada la fentermina-topiramato. Les principals característiques dels fàrmacs autoritzats pel tractament de l'obesitat es troben a la Taula 2.

Orlistat: va ser comercialitzat el 1999. És un inhibidor de les lipases gàstriques i pancreàtiques. El seu mecanisme d'acció és una reducció intestinal del 30% de l'absorció del greix consumit. Està indicat per a la pèrdua de pes en adults amb sobrepès (IMC ≥ 28 kg/m²). Hi ha dues presentacions comercialitzades: 120 mg (requereix recepta mèdica) i 60 mg (no requereix recepta mèdica). La dosi recomanada d'orlistat és una càpsula de 120 mg o una càpsula de 60 mg, tres cops al dia, amb cada àpat principal que contingui greix^{3,14}. Els seus principals efectes adversos són digestius com la urgència fecal, flatulència i femta oliosa. També s'ha relacionat l'ús d'orlistat amb deficiències en vitamines liposolubles, per la qual cosa els pacients han de prendre un multivitamínic per assegurar una ingesta adequada d'aquestes vitamines. Altres efectes adversos greus inclouen dany hepàtic greu, pancreatitis aguda, insuficiència renal i lesions precanceroses en el còlon^{12,15}.

Naltrexona-bupropió: El seu nom comercial a Europa és Mysimba® (autoritzat però no comercialitzat a Espanya) i

als Estats Units d'Amèrica (EUA) Contrave®. Els comprimits contenen 7,2 mg de naltrexona i 78 mg de bupropió. Mysimba® s'ha autoritzat en pacients amb un IMC ≥ 30 kg/m². També es pot administrar amb IMC de 27-30 kg/m², si presenten altres comorbiditats relacionades amb el sobrepès, com a hipertensió arterial controlada, diabetis tipus 2 o concentracions elevades de lípids en sang. La naltrexona és un antagonista dels receptors opioides, i el bupropió és un inhibidor dèbil de la recaptació de noradrenalina i dopamina. El seu mecanisme d'acció consisteix en l'efecte sinèrgic dels dos principis actius, que actuen sobre zones del cervell que controlen la ingesta i l'equilibri calòric, reduint la sensació de plaer associada al consum d'aliments^{11,16}. Quan s'administren junts, disminueixen la gana i la quantitat de menjar ingerit, alhora que augmenten la despesa energètica. La dosi inicial és un comprimit al dia augmentant la dosi de forma setmanal fins a una dosi màxima de 4 comprimits al dia (32/360 mg) repartits en dues preses³. Els efectes adversos més comuns d'aquesta combinació inclouen náusees, restrenyiment, mal de cap i vòmits. El medicament està contraindicat en pacients amb hipertensió no controlada, trastorn convulsiu subjacent, trastorns alimentaris, dependència de benzodiazepines o opioides^{11,16}.

Liraglutida: La dosi de 3 mg injecció subcutània (Saxenda®) va ser aprovada per la FDA i l'EMA per a tractar l'obesitat. Liraglutida és finançada pel sistema nacional de salut (SNS) a pacients amb sobrepès amb IMC >30 kg/m² en adults, adolescents i nens a partir de 10 anys amb diabetis mellitus tipus 2 per a aconseguir el control glucèmic en combinació amb hipoglucemiant orals i insulina basal quan aquests, juntament amb dieta i exercici, no aconsegueixen un control glucèmic adequat. El seu mecanisme d'acció principal, en ser un agonista del receptor del pèp-

tid similar al glucagó-1 humà (GLP-1), té efectes anorexígens, la qual cosa permet regular la gana¹⁷. Es recomana començar amb dosis baixes, de 0,6 mg un cop al dia durant la primera setmana i després pujar gradualment 0,6 mg setmanal fins a arribar a la dosi recomanada de 3 mg diaris. És important titular la dosi en un termini de 4-6 setmanes per a evitar preferentment les nàusees. Els principals efectes adversos són nàusees, diarrea, restrenyiment, vòmits i disminució de la gana¹⁶.

Semaglutida: La semaglutida (Wegovy®) va ser aprovada per la FDA i l'EMA per al tractament de l'obesitat, havent estat prèviament aprovada per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (Ozempic®, Rybelsus®). Ozempic® i Rybelsus® estan finançats amb la mateixa indicació que liraglutida. És un anàleg humà del GLP-1 produït per tecnologia d'ADN recombinant que ha demostrat reduir significativament el pes corporal i millorar el rendiment cardiovascular i metabòlic. Els estudis mostren que una proporció significativa de pacients (86,4% en semaglutida vs 31,5% en placebo) va aconseguir una reducció d'almenys el 5% del pes^{14,18}. En els estudis de Wegovy® la pèrdua mitjana de pes aconseguida se situa al voltant del 16,9% del pes inicial. A més, es va observar una millora en els factors de risc cardiometabòlic i en la capacitat funcional. La semaglutida també va reduir el risc de malaltia cardiovascular i accident cerebrovascular en pacients amb diabetis i sense¹⁹. Wegovy® (l'únic aprovat per a l'obesitat) està disponible com a injecció subcutània en dosis de 0,25 mg a 2,4 mg, però no és finançat pel SNS. Es fa un règim de dosificació progressiu començant amb dosi de 0,25 mg el primer mes i cal augmentar-la cada 4 setmanes com a mínim fins a assolir la màxima dosi tolerada pel pacient. L'escalada de dosi és la següent: 0,25; 0,5; 1; 1,7 fins a la dosi màxima de 2,4 mg setmanals²⁰. Els efectes adversos més comuns in-

clouen mal de cap, nàusees, vòmits, diarrea, restrenyiment i dolor abdominal, generalment transitoris i lleus^{18,21}. D'acord amb una metaanàlisi en xarxa que va incloure nou assajos clínics aleatoritzats comparant semaglutida i liraglutida, semblaria que semaglutida seria més efectiva en el control glucèmic a llarg termini i en la reducció del pes corporal respecte a liraglutida¹⁷.

Tirzepatida: Aquesta nova molècula aprovada per la FDA (Zepbound®) i per l'EMA (Mounjaro®), controla la glicèmia mitjançant el doble agonisme dels receptors polipèptid insulínotrop de dependència de la glucosa (GIP) i GLP-1. Anteriorment, s'havia aprovat per tractar la diabetis mellitus tipus 2 juntament amb dieta i exercici. Tirzepatida està indicada per a pacients amb IMC 27 - 30 kg/m² en presència d'almenys una comorbiditat relacionada amb el pes, (hipertensió, dislipèmia, apnea obstructiva del sonni, malaltia cardiovascular, prediabetis, diabetis mellitus tipus 2) i pacients amb IMC ≥30 kg/m² com a complement a una dieta baixa en calories i un augment de l'activitat física per al control de pes. No està finançat pel SNS. És el primer fàrmac que combina aquests agonismes (GIP i GLP-1) per controlar la glicèmia i reduir el pes corporal. En pacients amb obesitat, la tirzepatida ha demostrat una pèrdua de pes significativa, millora de la pressió arterial i reducció del colesterol LDL i els triglicèrids. L'estudi SURMOUNT-1, un assaig clínic que va avaluar l'eficàcia i seguretat de tirzepatida en el tractament de l'obesitat en pacients sense diabetis, va demostrar reduccions substancials del pes corporal del 5% o més amb dosis de 5, 10 o 15 mg setmanals. S'administra per injecció subcutània setmanalment. La dosi inicial és de 2,5 mg i cal augmentar la dosi cada quatre setmanes fins a la dosi màxima tolerada pel pacient. L'escalada de dosi és la següent: 2,5; 5; 7, 5; 10 mg fins a la dosi màxima de 15 mg setmanals²². Els efectes secundaris comuns inclouen nàusees, diarrea,

vòmits, restrenyiment i dolor abdominal^{23,24}.

Fentermina-topiramàt: La combinació dels dos principis actius (Qsymia®) va ser aprovada per la FDA el 2012. El mateix any l'EMA va denegar la seva autorització per falta de dades de seguretat a escala cardiovascular a llarg termini, a més d'absència de dades sobre possibles efectes psiquiàtrics adversos²⁵. La fentermina és un simpaticomimètic que suprimeix la gana, mentre que el topiramàt, utilitzat per a l'epilèpsia i la migranya, redueix la ingesta calòrica modulant receptors específics^{11,26}. La combinació ha demostrat ser efectiva per a la pèrdua de pes en comparació amb un placebo en diversos assajos clínics. Està disponible en quatre dosis (desde 3,75mg/23mg fins a 7,5mg/46mg) i s'ha de prendre per via oral una vegada al dia, amb una escalada gradual per minimitzar els efectes adversos, que inclouen palpitations, taquicàrdia i altres símptomes simpaticomimètics^{3,15}.

Altres fàrmacs:

Setmelanotida (Imcivree®) és un agonista del receptor de melanocortina 4 (MC4R) indicat per al control crònic del pes en pacients de sis anys o més amb obesitat deguda a deficiències patogèniques en els gens proopiomelanocortina (POMC), propteïna convertasa subtilisina/kexina tipus 1 (PCSK1) i receptor de leptina (LEPR). Es tracta d'una malaltia rara (síndrome de Bardet Biedl), en què els afectats tenen hiperfàgia i desenvolupen una obesitat precoç²⁷. És l'única teràpia aprovada per a aquesta rara malaltia genètica. Va ser aprovada per la FDA el 2020 i per l'EMA el 2021²⁸. Un assaig clínic realitzat a Europa i Amèrica del Nord va demostrar una pèrdua de pes significativa del 10% en un any i una disminució de la gana²⁷. Els efectes adversos més freqüents inclouen reaccions en el lloc de la injecció, hiperpigmentació cutània, nàusees, cefalea i diarrea^{28,29}.

Rimonabant (Acomplia®) és un antagonista dels receptors CB1 aprovat per

l'EMA el 2006 per a la pèrdua de pes i el tractament de la síndrome metabòlica, en reduir la gana. La FDA va rebutjar la seva aprovació. Es va retirar del mercat europeu el 2009 a causa d'efectes secundaris psiquiàtrics greus, com la depressió i el risc de suïcidi³⁰.

Lorcaserina (Belviq®) va ser aprovada per la FDA el 2012 per al tractament de la pèrdua de pes en adults obesos o amb sobrepès i comorbiditats relacionades. En 2020, la FDA va sol·licitar la seva retirada del mercat per una alerta pel possible risc de càncer associat amb aquest fàrmac¹⁸. La lorcaserina

suprimeix la gana activant els receptors hipotalàmics 5-HT_{2C} i augmenta la sacietat. La dosi recomanada era de 10 mg dues vegades al dia³. L'EMA en va rebutjar la comercialització el 2013, citant riscos que superaven els beneficis, incloent-hi l'aparició de síndrome serotoninèrgica, símptomes depressius i carcinogenicitat³¹.

Hi ha altres agents en recerca, dirigits a vies especials implicades en el desenvolupament de l'obesitat. Exemples d'agents són: mimètics de l'amilina, agonistes del receptor de melanocortina-4, anàlegs de leptina, vacunes

i antagonistes de la grelina, inhibidors del neuropèptid Y, antagonistes dels receptors de CB1, fàrmacs amb diverses dianes d'acció: com els agonistes duals unimoleculars dels receptors GLP-1/glucagó, els agonistes duals GLP-1/GIP (com és la tirzepatida) i els agonistes triples dels receptors GLP-1/GIP/glucagó¹¹.

DISCUSSIÓ

L'obesitat representa un problema important en la nostra societat, amb taxes creixents d'individus que la pateixen i amb expectatives d'incrementar en el futur. El tractament requereix un enfocament multidisciplinari, proporcionant una atenció continuada centrada en l'inici de la pèrdua de pes, el manteniment d'aquest i la prevenció de la seva recuperació³. La farmacologia té un paper complementari als canvis en l'estil de vida, que són el pilar principal, i pot contribuir en gran manera a la reducció del pes, sempre en combinació amb la dieta i l'exercici físic. Els professionals sanitaris i les societats mèdiques reconeixen que l'obesitat és una malaltia complexa i que es necessiten més opcions de tractament¹.

L'arsenal farmacològic als EUA per tractar l'obesitat és més gran que a Europa, possiblement per la prevalença més gran d'aquesta malaltia al país. El nombre de fàrmacs aprovats està creixent. A mesura que han millorat els nostres coneixements sobre l'obesitat i els canvis hormonals associats, s'han anat introduint nous fàrmacs i teràpies. No obstant això, també s'han retirat alguns a causa del seu perfil de seguretat inadequat, com ha estat el cas de la lorcaserina i el rimonabant^{32,33}. Les noves molècules introduïdes al mercat com la semaglutida o la tirzepatida es presenten com a opcions de tractament més potents i amb millor perfil de seguretat, tot i que no estan exemptes d'efectes adversos^{17,23,24}.

Taula 2. Característiques dels fàrmacs actualment autoritzats a Europa i als Estats Units d'Amèrica pel tractament de l'obesitat.

Fàrmac	Agència i any d'aprovació	Mecanisme d'acció	Efecte	Dosi recomanada	Efectes adversos
Orlistat 60 mg (Alli®) o 120 mg (Xenical®)	EMA (1998) FDA (1999)	Inhibidor de la lipasa pancreàtica	Excreció de ~30% dels triglicèrids ingerits en femtes.	60-120 mg tres cops al dia	Esteatorrea, flatulència, urgència fecal, augment de les deposicions, incontinència fecal
Fentermina/topiramata (Qsymia®)	FDA (2012)	Simpático-mimètic i anticonvulsivant	Supressor de la gana i augment de la despesa energètica.	Dosi inicial: 3,75/23 mg un cop al dia 14 dies. Incrementar a 7,5/46 mg 12 setmanes. Si no reducció 3% pes corporal incrementar a 11,25/69 mg un cop al dia 14 dies seguit de 15/92 mg un cop al dia.	Marejos, sequedat de boca, mal de cap, restrenyiment, depressió
Naltrexona/bupropió (Contrave®) (Mysimba®)	EMA (2015) FDA (2014)	Antagonista dels receptors opioides / Inhibidor de la recaptació de dopamina i noradrenalina	Efecte sinèrgic: combina la reducció de la gana i el desig de menjar.	32 mg / 360 mg al dia, administrats en 2 comprimits dues vegades al dia	Mal de cap, nàusees, insomni, restrenyiment, tremolors
Liraglutida (Saxenda®)	EMA (2015) FDA (2014)	Agonista del receptor de GLP-1	Supressió de la gana i retard del buidatge gàstric	3,0 mg d'injecció un cop al dia	Nàusees, vòmits, pancreatitis
Semaglutida (Wegovy®)	EMA (2022) FDA (2021)	Agonista del receptor de GLP-1	Supressió de la gana i retard del buidatge gàstric	Increment progressiu: 0,25 mg setmanal; 0,5 mg setmanal; 1 mg setmanal	Mal de cap, nàusees, malestar, vòmits, diarrea, restrenyiment i dolor abdominal
Tirzepatida (Zepbound®) (Mounjaro®)	EMA (2023) FDA (2022)	Agonista dual dels receptors GIP i GLP-1	Supressió de la gana i retard del buidatge gàstric	Increment progressiu: 2,5 mg setmanal; 5 mg setmanal	Supressió de la gana i retard del buidatge gàstric

Abreviacions: EMA: Agència Europea del Medicament; FDA: Food and Drug Administration; GIP: Polipèptid Insulino-tròpic Dependent de la Glucosa; GLP-1: Pèptid Similar al Glucagó-1.

Font: Modificat de: Hurt RT, Edakkanambeth Varayil J, Ebbert JO. New Pharmacological Treatments for the Management of Obesity. Curr Gastroenterol Rep. 2014;16(6):394. doi:10.1007/s11894-014-0394-0

En la farmacoteràpia de la diabetis, s'ha identificat un nombre cada cop més gran de dianes farmacològiques i aquests fàrmacs s'associen sovint amb una pèrdua de pes clínicament significativa. No obstant això, una limitació important és l'omissió de les dades del món real, que sovint difereixen dels resultats dels assaigs clínics, en part a causa de les diferents poblacions de pacients. A més, l'elevat cost dels nous tractaments per l'obesitat pot repre-

sentar una barrera per al seu accés. A Espanya actualment no són finançats en sistema públic de salut. Aquestes qüestions econòmiques s'han identificat com un del motius de manca d'adherència i una de les principals barres per a l'ús d'aquests fàrmacs¹⁸.

CONCLUSIÓ

El nombre de fàrmacs aprovats per tractar l'obesitat està creixent, a cau-

sa de la necessitat de tractar aquesta "epidèmia moderna". Els estudis que han comparat l'eficàcia d'aquests fàrmacs posicionen les noves molècules com la semaglutida i tirzepatida com a alternatives més eficaces en la pèrdua de pes, amb un perfil d'efectes adversos tolerable. Actualment, s'estan duent a terme nombrosos assaigs clínics amb noves molècules i es preveu que en els anys vinents s'aprovin nous fàrmacs per al tractament de l'obesitat. ■

Bibliografia

- Feijoo L, Rey-Brandariz J, Guerra-Tort C, et al. Prevalence of obesity in Spain and its autonomous communities, 1987-2020. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. Published online 2024. doi:10.1016/j.rec.2023.12.018
- Diego L, Madrides R, Robert L. Tractament Farmacològic de l'obesitat: Nous Medicaments, Mateixos Problemes. *Butlletí d'informació Terapèutica*, ISSN-e 1579-9441, Vol. 28, No. 2, 2017: 8-17; 2017.
- Acosta A, Camilleri M. A working paradigm for the treatment of obesity in gastrointestinal practice. *Tech Gastrointest Endosc*. 2017;19(1):52-60. doi:10.1016/j.tgie.2017.01.003
- Mitchell S, Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):289-299. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.10.002
- Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the Obesity Epidemic: After the Sudden Rise, Is the Upward Trajectory Beginning to Flatten? *Curr Obes Rep*. 2023;12(4):514-527. doi:10.1007/s13679-023-00527-y
- Stival C, Lugo A, Odone A, et al. Prevalence and Correlates of Overweight and Obesity in 12 European Countries in 2017-2018. *Obes Facts*. 2022;15(5):655-665. doi:10.1159/000525792
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España del año 2020. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf [Consultado el 06/05/2024].
- Generalitat de Catalunya D de S. L'estat de salut, els comportaments relacionats amb la salut i l'ús de serveis sanitaris a Catalunya, 2020 [Consultat el 13/05/2024]. https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5773/enquesta_salut_catalunya_resum_executiu_ca_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Chen KY, Brychta RJ, Abdul Sater Z, et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(7):1926-1942. doi:10.1074/jbc.REV119.007363
- Blüher M, Aras M, Aronne LJ, et al. New insights into the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(8):2058-2072. doi:10.1111/dom.15077
- Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Therapy*. 2020;11(6):1199-1216. doi:10.1007/s13300-020-00816-y
- Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):465-472. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.005
- Rebello CJ, Greenway FL. Reward-Induced Eating: Therapeutic Approaches to Addressing Food Cravings. *Adv Ther*. 2016;33(11):1853-1866. doi:10.1007/s12325-016-0414-6
- Müller TD, Clemmensen C, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH. Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polyagonists. *Pharmacol Rev*. 2018;70(4):712-746. doi:10.1124/pr.117.014803
- Hurt RT, Edakkanambeth Varayil J, Ebbert JO. New Pharmacological Treatments for the Management of Obesity. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(6):394. doi:10.1007/s11894-014-0394-0
- Rodríguez JE, Campbell KM. Past, Present, and Future of Pharmacologic Therapy in Obesity. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2016;43(1):61-67. doi:10.1016/j.pop.2015.08.011
- Alsugair HA, Alshugair IF, Alharbi TJ, Bin Rashed AM, Tourkmani AM, Al-Madani W. Weekly Semaglutide vs. Liraglutide Efficacy Profile: A Network Meta-Analysis. *Healthcare*. 2021;9(9):1125. doi:10.3390/healthcare9091125
- Moore PW, Malone K, VanValkenburg D, et al. GLP-1 Agonists for Weight Loss: Pharmacology and Clinical Implications. *Adv Ther*. 2023;40(3):723-742. doi:10.1007/s12325-022-02394-w
- Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med*. 2023;33(3):159-166. doi:10.1016/j.tcm.2021.12.008
- Ficha técnica Wegovy flexitouch solución inyectable en pluma precargada. Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd (Dinamarca) Agencia Española del Medicamento [citad 28/12/2024]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211608010/FT_1211608010.html.
- Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):53-64. doi:10.1080/17512433.2020.1698291
- Ficha técnica Mounjaro solución inyectable pluma precargada. Eli Lilly Nederland B.V. Utrecht (Països Baixos). Agencia Espanyola del Medicament. [citad 28/12/2024]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685011/FT_1221685011.html.
- Forzano I, Varzideh F, Avisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14631. doi:10.3390/ijms232314631
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
- Questions and answers on the refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine / topiramate). European Medicine Agency (EMA) [citad 27/12/2024].
- Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2019;19(3):205-212. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-205
- Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960-970. doi:10.1016/S2213-8587(20)30364-8
- Pressley H, Cornelio CK, Adams EN. Setmelanotide: A Novel Targeted Treatment for Monogenic Obesity. *Journal of Pharmacy Technology*. 2022;38(6):368-373. doi:10.1177/8755122522116010
- Ryan DH. Drugs for Treating Obesity. In: Eckel J, Clément K, eds. *From Obesity to Diabetes. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol 274. ; 2021:387-414. doi:10.1007/164_2021_560
- Sam AH, Salem V, Ghatel MA. Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes*. 2011;2011:1-4. doi:10.1155/2011/432607
- Rubio MA. Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: a la espera de la llegada del mirlo blanco. *Endocrinología y Nutrición*. 2014;61(10):501-504. doi:10.1016/j.endonu.2014.11.002
- De Andrade Mesquita L, Fagundes Piccoli G, Richter da Natividade G, Frison Spiazzi B, Colpani V, Gerchman F. Is lorcaserin really associated with increased risk of cancer? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2021;22(3):e13170. doi:10.1111/obr.13170
- Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events a systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(22):2424-2434. doi:10.1001/jama.2016.7602

Interaccions farmacològiques i adherència terapèutica en un pacient pluripatològic amb càncer de pròstata

Gerard Balcells Viles

Farmacèutic hospitalari a l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Paraules clau:

Pacients pluripatològics

Comorbiditats

Monitoritzar

Adherència terapèutica

RESUM

Aquest cas clínic presenta la situació d'un pacient de 81 anys diagnosticat amb neoplàsia maligna de pròstata¹ en estadi IV amb metàstasis òssies. A més, el pacient pateix diverses patologies concomitants, com fibril·lació auricular, diabetis mellitus tipus 2, insuficiència cardíaca, Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) i obesitat, entre d'altres. També presenta una al·lèrgia a la penicil·lina i segueix un tractament farmacològic complex amb 17 principis actius diferents, fet que augmenta el risc d'interaccions farmacològiques i problemes d'adherència.

L'objectiu d'aquest estudi és destacar la importància de la gestió terapèutica en pacients pluripatològics, identificant interaccions farmacocinètiques i farmacodinàmiques que poden afectar l'eficàcia del tractament i la qualitat de vida del pacient. Es pretén establir estratègies per millorar l'adherència terapèutica i minimitzar els riscos associats a la polimedicació².

Després de revisar la medicació crònica del pacient, es va considerar l'elecció del millor tractament per a la neoplàsia prostàtica. Les opcions avalades van ser:

- abiraterona 1000 mg / prednisona 10 mg al dia
- enzalutamida 160 mg al dia
- apalutamida 240 mg al dia

Es van detectar diverses interaccions clínicament rellevants:

- abiraterona/prednisona pot interactuar amb tamsulosina i carvedilol, incrementant el risc de bradicàrdia i hipotensió, i amb edoxaban, augmentant el risc de sagnat.
- enzalutamida i apalutamida indueixen el metabolisme d'edoxaban, reduint-ne l'eficàcia anticoagulant.

Davant d'aquestes interaccions, es va optar per apalutamida per la seva major comoditat d'administració (1 comprimit al dia) i per la possibilitat de monitoritzar el tractament anticoagulant de forma més precisa amb sintrom (acenocumarol).

Aquest cas clínic exemplifica la complexitat en la gestió farmacoterapèutica dels pacients pluripatològics amb neoplàsia disseminada. La revisió de la medicació, la identificació d'interaccions greus i la selecció del tractament més adient són fonamentals per garantir la seguretat i l'eficàcia terapèutica. El paper del farmacèutic és essencial en la presa de decisions per millorar la qualitat de vida dels pacients amb patologies complexes.

INTRODUCCIÓ

La neoplàsia maligna de pròstata és el càncer més freqüent en homes a Espanya, i una de les principals causes de mortalitat oncològica. Quan la malaltia es troba en estat avançat o disseminat, el tractament i la gestió clí-

nica es tornen més complexes, provocant un impacte significatiu en la qualitat de vida del pacient.

El càncer de pròstata pot tenir diferents formes de presentació segons l'estadi de la malaltia i les característiques del pacient. Que poden anar des d'asimptomatologia, pol·laciúria, disúria o nictúria en els estadis més inicials fins dolor ossi persistent, edemes per obstruccions limfàtiques o anèmies secundàries en els estadis més avançats (disseminats). Aquest es pot avaluar mitjançant l'ús de l'escala de Gleason, que avalua l'agressivitat del tumor en funció de l'arquitectura glandular, en la que una puntuació més elevada indica un tumor més agressiu. El maneig terapèutic en aquests estadis més avançats es basa principalment en la teràpia de privació androgènica (ADT) que pot incloure, anàlegs i antagonistes de la GnRH, antiandrògens i inhibidors de la síntesi d'andrògens³.

En aquest context, el maneig terapèutic d'aquests pacients ha de ser individualitzat i multidisciplinari, tenint en compte no només l'eficàcia del tractament oncològic, sinó també les comorbiditats i la tolerància del pacient. L'abordatge integrat, amb un seguiment farmacoterapèutic acurat, és clau per optimitzar la resposta al tractament, reduir la toxicitat i millorar la qualitat de vida en fases avançades de la malaltia.

Respecte als pacients pluripatològics són aquells que presenten dues o més malalties cròniques de diferent etiologia i que requereixen un abordatge assistencial específic i multidisciplinari. Que és un perfil més comú en persones d'edat avançada, ja que el procés d'envelliment afavoreix l'acumulació de patologies cròniques i la necessitat de tractaments prolongats.

Les interaccions entre les diferents patologies i els tractaments associats, poden generar problemes de seguiment, com interaccions farmacològiques, efectes adversos, problemes

d'adherència i descompensacions de malalties preexistents. A més, aquests pacients solen tenir una reserva funcional disminuïda, fet que els fa més vulnerables a situacions d'estrès fisiològic, com infeccions, deshidratació, etc.

Davant d'aquesta realitat, el maneig dels pacients pluripatològics ha d'incloure una valoració integral que permeti establir estratègies amb l'objectiu de reduir la prescripció de fàrmacs innecessaris, prevenció i gestió de les interaccions farmacològiques o millora de l'adherència terapèutica. És a dir, que els pacients pluripatològics requereixen una atenció personalitzada i coordinada per garantir un equilibri entre el control de les seves malalties cròniques i la seva qualitat de vida⁴.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Home de 81 anys, que presenta al·lèrgia medicamentosa a la penicil·lina, amb antecedents de pancreatitis aguda, fibril·lació auricular, síndrome d'apnea del son, diabetis mellitus II, MPOC, insuficiència cardíaca (FEVI 46%), desnutrició hipoproteica, obesitat (IMC 36,6), i ex-fumador (3 paquets/dia fins fa 15 anys).

Davant la sospita de malaltia prostàtica, es realitza una biòpsia de pròstata que constata la presència d'adenocarcinoma de pròstata Gleason 7+7, i estadiatge IV (presència de metàstasis òssies). Aquest diagnòstic anirà associat a iniciar un tractament específic, a decidir en funció dels fàrmacs aprovats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), actualment indicats per a aquesta patologia i d'acord amb el perfil del pacient.

PROBLEMES FARMACOTERAPÈUTICS:

Adequació de la farmacoteràpia en la neoplàsia de pròstata disseminada:

Subjectiu:

Pacient acut a controls analítics en el transcurs dels anys per tal de moni-

toritzar i controlar les patologies individuals, i garantir que el tractament no causi efectes secundaris.

Degut a l'ingrés per una insuficiència cardíaca descompensada (FEVI 46%) a causa d'una pneumònia, es realitza una biòpsia de pròstata en la que es detecta una neoplàsia maligna de pròstata disseminada (2024).

Objectiu:

- Biòpsia prostàtica transrectal:
 - Edat: 81 anys.
 - PSA: 554 ng/mL.
 - TR: Pròstata gran, no induracions.
 - Vol. 134 gr.
 - Cilindres 7 +7.
- Exploració física:
 - TA 127/76 mmHg
 - Tª 36.1°C
 - FC 73 lpm
 - BM-Test 277
 - Sat O2 93%
- Anàlítica sanguínia: Hb12.8g/dL, VCM 92 fL, Plaquetes 165x10⁹/L, Leucòcits 6.01x10⁹/L, VSG 22, Urea 93 mg/dL, Creatinina 1.62 mg/dL, FG 39, Na 139 mmol/L, K 4.4 mmol/L, Cl 101 mmol/L, Prot 67, Alb 39, AST 18, ALT 18, GGT 16, Bilir 0,3, FFAA 154, NT-proBNP 1400 (1200), Colest 80, HDL 21, LDL 28, TG 149, Ferritina 858, IST 21%, PCR 10, TSH 5.6, TA 1.02.
- Proves complementàries: Radiografia de tòrax.

Anàlisi:

El pacient de 81 anys presenta una neoplàsia de pròstata avançada amb afectació sistèmica, confirmada per un PSA extremadament elevat (554 ng/mL), un Gleason Score de 7+7 (14) i un volum prostàtic de 134 g, que suggereix un tumor agressiu. Tot i que el tracte rectal no mostra induracions, la combinació d'aquests resultats indica una malaltia en estadi avançat.

Des del punt de vista analític, s'observen signes compatibles amb afec-

tació multisistèmica, incloent-hi insuficiència renal moderada (FG 39 mL/min, creatinina 1,62 mg/dL, urea 93 mg/dL), possible disfunció hepàtica (FA 154 U/L, que podria indicar metàstasis òssies), anèmia lleu (Hb 12,8 g/dL) i un estat inflamatori crònic (PCR 10 mg/L, VSG 22 mm/h)⁵.

A més, el pacient presenta hipotiroidisme subclínic (TSH 5,6 mU/L) i un perfil lipídic alterat (colesterol total 80 mg/dL, HDL 21 mg/dL), que podria estar associat amb la malaltia neoplàsica i el seu impacte metabòlic. L'elevació del NT-proBNP (1400 pg/mL) suggereix una possible disfunció cardíaca.

Es tracta d'un cas complex que afecta un pacient pluripatològic amb múltiples comorbiditats, entre les quals destaquen: hipertensió arterial, diabetis mellitus tipus 2, fibril·lació auricular, apnea del son, insuficiència renal lleu i MPOC. El pacient rep tractament crònic amb un total de 17 principis actius, fet que el classifica com a pacient polimedicat.

Pla:

Es realitzarà una revisió de la medicació crònica habitual, juntament amb un anàlisi de la millor alternativa terapèutica disponible per al problema de salut identificat. Aquesta actuació té com a objectiu optimitzar el tractament farmacoterapèutic del pacient, millorant l'adherència i disminuint l'aparició de possibles efectes adversos. Tenint en compte, els criteris d'eficàcia i seguretat dels fàrmacs, i sense afectar la qualitat de vida del pacient.

En primer lloc, i abans de plantejar l'elecció de tractament per la neoplàsia de pròstata, es realitza una revisió de la medicació habitual crònica del pacient (Taula 1).

Un cop revisat el tractament habitual del pacient, des d'oncologia ens plantegen que pel tractament de la neoplàsia maligne de pròstata hormonosensitiva⁶ en estat metastàtic (com és el cas), les millors opcions de tractament disponible, serien:

- La combinació d'abiraterona 1000mg / prednisona 10mg al dia.

- Tractament amb enzalutamida 160mg/dia.
- Tractament amb apalutamida 240mg/dia.

Al servei de farmàcia, revisem aquestes alternatives i comprovem les potencials interaccions farmacocinètiques i/o farmacodinàmiques amb la medicació habitual crònica, per tal de triar el millor tractament del pacient. Cal tenir en compte que la revisió d'interaccions sempre la realitzarem en dues bases de dades diferents (en aquest cas UptoDate⁷ i Micromedex-Lexicomp⁸).

El Pacient candidat a iniciar tractament amb AA/P o enzalutamida o apalutamida. Es revisen potencials interaccions amb medicació concomitant:

- Es detecta interacció clínicament rellevant greu entre abiraterona/prednisona a nivell farmacocinètic (CYP2D6) amb tamsulosina i carvedilol, degut a que incrementen els seus nivells, generant un major risc de bradicàrdia, hipotensió i efectes cardiovasculars adversos.

Taula 1. Medicació crònica habitual del pacient.

Problemes de Salut	Medicaments	Principi Actiu	Posologia
Insuficiència cardíaca	Entresto 49/51 mg 56 comprimidos recubiertos con película	Sacubitril i Valsartan	1-0-1
Edema	Furosemida VIR 40 mg 30 comprimidos EFG	Furosemida	1-0-0
Hipertensió Arterial	Carvedilol CINFA 6,25 mg 28 comprimidos	Carvedilol	1-0-1
Insuficiència cardíaca	Eplerenona CINFA 24 mg 30 comprimidos recubiertos con película EFG	Eplerenona	1-0-0
Hipertensió Arterial	Hydralapres 50 mg 30 comprimidos	Hidralazina	1-1-1
Displemia	Atorvastatina SUN 20 mg 28 comprimidos recubiertos con película EFG	Atorvastatina	0-0-1
Diabetes Mellitus 2	Edistride 10 mg 28 comprimidos recubiertos con película	Dapagliflozina	1-0-0
Fibril·lació auricular	Lixiana 30 mb comprimidos recubiertos con película	Edoxaban	1-0-0
Diabetes Mellitus 2	Trulicity 0,75 mg solució injectable en pluma precargada	Dulaglutida	1-0-0
Hiperplàsia benigna de pròstata	Tamsulosina Apotex 0,4 mg càpsulas duras de liberación prolongada EFG	Tamsulosina	1-0-0
MPOC	Bretaris Genuair 322 microgramos polvo para inhalación	Aclidini	1-0-1
Insomni	Lormetazepam KERN PHARMA 1 mg 30 comprimidos EFG	Lormetazepam	0-0-1
Úlcera gàstrica	Omeprazol CINFA 20 mg càpsulas duras gastroresistentes EFG	Omeprazol	1-0-0
Diabetes Mellitus 2	Abasaglar 100 unidades/ml KwikPen solució injectable en pluma recargada	Insulina glargina	0-0-22ui
Hiperkalemia	Resincalcio polvo para suspensión oral	Poliestirè sulfonat càlcic	1-1-1
Diabetes Mellitus 2	Repaglinida Alter 1 mg comprimidos EFG	Repaglinida	1-1-1

- També es detectarà una interacció clínicament rellevant greu entre abiraterona/Prednisona i l'edoxaban, ja que l'edoxaban depèn en gran part de la P-gp per la seva eliminació, proteïna que l'abiraterona inhibeix, el que suposa que augmentin les concentracions plasmàtiques d'edoxaban, i en conseqüència que incrementi el risc de sagnat.
- Finalment, també detectarem interacció clínicament rellevant greu entre abiraterona/Prednisona i els antidiabètics, ja que pot alterar el mecanisme de la glucosa, provocant un major risc d'hiperglucèmia.
- D'altra banda, detectarem interacció farmacocinètica greu entre enzalutamida i edoxaban, d'igual manera que es detecta entre apalutamida i edoxaban, ja que ambdós fàrmacs tenen el mateix mecanisme, degut a que són antianandrògens no esteroïdals que actuen com a antagonistes dels receptors d'andrògens, bloquejant la senyalització dels andrògens. A més, ambdós són forts inductors del CYP3A4, CYP2C9/2C19 i activadors de la P-gp, el que suposarà un augment del metabolisme i una eliminació accelerada de l'edoxaban.
- També es revisaran opcions d'anticoagulació, però s'observa que tant abiraterona com enzalutamida i apalutamida interaccionen amb tots els nous anticoagulants orals.

Tenint en compte que l'enzalutamida i apalutamida només presenten interacció amb un fàrmac, i que aquest es pot monitoritzar (es recomana interconsulta a hematologia per valorar canvi a sintrom (acenocumarol), per una millor monitorització.

Es valora el cas conjuntament amb oncologia, i donat que l'apalutamida presenta una major comoditat d'administració, ja que la seva posologia és d'1 comprimit al dia en comparació amb enzalutamida que serien 4 comprimits al dia. Es decideix iniciar tractament amb apalutamida per assegurar una millor adherència.

DISCUSSIÓ

Durant l'hospitalització de pacients identificats com a Pacient Crònic Complex (PCC), amb pautes de medicació complexes, **és fonamental dur a terme un correcte seguiment de la medicació per poder garantir l'adequació del tractament a la situació actual.** El cas exposat exemplifica la complexitat en la gestió terapèutica d'un pacient pluripatològic amb càncer de pròstata disseminat. La presència de comorbilitats com insuficiència cardíaca, diabetis mellitus tipus 2, fibril·lació auricular i insuficiència renal, fan que la presa de decisions farmacoterapèutiques requereixin una acurada monitorització per

evitar tant interaccions farmacològiques com efectes adversos.

En diversos estudis, s'ha observat que fins al 30% dels pacients ingressats tenen una prescripció inadequada, ja sigui per interaccions farmacològiques, duplictat terapèutica, o falta d'ajust a la seva condició clínica. És per això, que **el farmacèutic pot contribuir en tots els àmbits assistencials per millorar l'atenció al pacient, i en conseqüència la seva qualitat de vida.**

CONCLUSIONS

El cas clínic exemplifica la complexitat en la gestió farmacoterapèutica dels pacients pluripatològics amb neoplàsia de pròstata disseminada. L'abordatge multidisciplinari i la revisió constant de la medicació concomitant és fonamental per garantir l'adequació del tractament, minimitzar les interaccions farmacològiques i millorar l'adherència terapèutica. La identificació d'interaccions greus i la seva resolució mitjançant ajustos farmacològics han permès optimitzar la seguretat i eficàcia del tractament en aquest pacient. Aquest cas demostra la importància del paper del farmacèutic en la valoració integral i individualitzada dels pacients crònics complexos, contribuint a una millor qualitat de vida. ■

Bibliografia

1. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, López-Abente G. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii14-20. doi: 10.1093/annonc/mdq089. PMID: 20427355.
2. Quiñones AR, Valenzuela SH, Huguet N, Ukhanova M, Marino M, Lucas JA, O'Malley J, Schmidt TD, Voss R, Peak K, Warren NT, Heintzman J. Prevalent Multimorbidity Combinations Among Middle-Aged and Older Adults Seen in Community Health Centers. *J Gen Intern Med*. 2022 Nov;37(14):3545-3553. doi: 10.1007/s11606-021-07198-2. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35088201; PMCID: PMC9585110.
3. Chung C, Abboud K. Targeting the androgen receptor signaling pathway in advanced prostate cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Jul 22;79(15):1224-1235. doi: 10.1093/ajhp/zxac105. PMID: 35390118.
4. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, Boyd CM, Pati S, Mtenga S, Smith SM. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jul 14;8(1):48. doi: 10.1038/s41572-022-00376-4. PMID: 35835758; PMCID: PMC7613517.
5. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):18-35. doi: 10.1038/ajg.2016.517. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27995906.
6. Gebrzel G, Fortuna GG, Sayegh N, Swami U, Agarwal N. Advances in the treatment of metastatic prostate cancer. *Trends Cancer*. 2023 Oct;9(10):840-854. doi: 10.1016/j.trecan.2023.06.009. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37442702.
7. UpToDate. [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/login>
8. Micromedex Solutions. Drug Interactions [Internet]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/8E7CCA/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1B2B9F/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topln teractions&isToolPage=true

Calaguala (*Polypodium leucotomos* Poir.). En defensa de la pell

María José Alonso Osorio

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

INTRODUCCIÓ

Polypodium leucotomos és una falguera nativa de Centre i sud d'Amèrica que s'ha utilitzat amb fins medicinals des de fa segles a la medicina tradicional dels seus països d'origen.

Amb el nom comú de Calahuala o Calaguala (que prové de la llengua nativa quítxua), es coneixen diverses espècies de la família de les *Polipodiàcies*, com *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium decumanum* J. Sm., *Phlebodium aureum* J.Sm. o *Phlebodium pseudoaureum* (Cav.) Lellinger, i híbrids de totes dues, per la qual cosa en aquest treball l'anomenarem com *Polypodium leucotomos* o *P. leucoto-*

mos, per evitar confusions. Respecte al nom botànic, algunes monografies recullen també el de *Polypodium leucatomos* Poir¹, però la majoria d'estudis es refereixen a aquesta falguera com a *Polypodium leucotomos*. Tots dos noms són sinònims del nom botànic *Phlebodium aureum*.

En ús tradicional a les zones geogràfiques d'origen, les fulles i el rizoma sec s'usen per a indicacions tan variades com tractar afeccions gastrointestinals, respiratòries i cardíques, mal d'ossos, reumatisme, diabetis, gota, hipertensió, purificar la sang, paràsits, malalties venèries, sífilis, afeccions renals i, a la pell, en el tractament de psoriasi, èczemes, dermatosi i vitiligen

Imatge 1 *Polypodium leucotomos* = *Phlebodium aureum*

[Imatge lliure citant autor: De Forest & Kim Starr, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6122824>]



Paraules clau:

Polypodium leucotomos

Fotoprotecció

Inflamació de la pell

Activitats farmacològiques

Usos orals

entre altres. A més, tòpicament s'usa per al tractament de contusions, reumatisme, úlceres, trencaments, càncer, cert tipus de tumors, psoriasi i eczema².

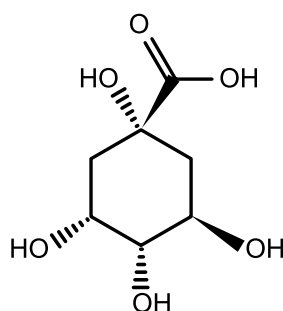
En els últims 40 anys s'han fet i publicat estudis farmacològics i clínics que mostren que la Calaguala i els seus extractes contenen compostos antioxidants, antiinflamatoris i immunomoduladors, que poden protegir la pell contra el dany i la inflamació causats per les radiacions solars i els radicals lliures i constituir un tractament coadjuvant.

Tot i que les possibilitats d'ús dels extractes d'aquesta falguera inclouen l'ús oral i el tòpic, atès el límit d'extensió, aquest article no pretén ser una revisió exhaustiva, sinó una aproximació a les bases de coneixement actual i a les possibilitats d'aplicació dels extractes d'aquesta falguera i els seus beneficis, en administració oral, per a la protecció de la pell.

MÈTODE

Per elaborar aquest article s'ha fet una cerca a PubMed, Academia.edu i Google Scholar, creuant les paraules: *Polypodium leucotomos*, *Polypodium leucatomos*, *Phlebodium aureum*, pharmacological activities, oral uses, clinical trials. Els operadors bolejans

Figura 1. Àcid quínic [Figura lliure citant l'autor: De Reubot (talk) -, Treball propi, domini públic <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=14751137>]



utilitzats han sigut and i or. S'han exclòs els articles dels quals només se'n podia obtenir el resum.

RESULTATS

DESCRIPCIÓ BREU DE LA PLANTA I PART USADA

De la família de les *Polypodiaceae*, és una falguera epífita, és a dir viu sobre altres amb un rizoma reptant i tortuós d'uns 8 a 15 mm de gruix, densament cobert amb un berrissol de color cafè daurat (el que es reflecteix en el seu nom botànic *Phlebodium aureum*). Presenta frondes (fulles grans que presenten les falgueres) profundament lobulades, amb nombrosos lòbuls (pinnes) ondulats, d'un color que varia del verd brillant al verd clar. Les pinnes estan recorregudes per agrupacions d'esporangis (sors) al llarg de cada costat de cadascuna².

Les parts utilitzades amb fins medicinals són: Frondes (fulles) i rizoma.

COMPOSICIÓ QUÍMICA

Conté principalment compostos fenòlics (benzoats i cinamats) juntament amb molècules d'àcids biològics (àcids quínic, shikímic, glucurònic i màlic), entre altres substàncies.

Rizoma: conté principalment àcids fenòlics (p-cumàric, ferúlic, cafeic, vainílic i clorogènic)³; conté també: saponines (calagualina: heteròsid, format pels sucres glucosa i fructosa i un aglicón triterpènic)⁴; flavonoides; àcids grassos i tanins.

Frondes: contenen àcids quínic, shikímic, glucurònic i màlic; i una alta proporció de fenòlics (àcid p-cumàric, àcid ferúlic, àcid cafeic, àcid vainílic i àcid clorogènic)^{5,6}, hiperòsid (3-O-galactòsid de quercetina) i quercitrina².

ACTIVITAT FARMACOLÒGICA

Diversos estudis han demostrat que els components antioxidants i antiinflamatoris del *Polypodium leucotomos*

protegeixen específicament les cèl·lules de la pell del dany dels radicals lliures associats amb l'exposició als raigs UV, l'envelliment i el càncer, alhora que estimulen la producció de noves proteïnes de la pell a través de la seva activitat antiradicalar. Són múltiples els estudis i les revisions que s'han centrat a investigar els mecanismes d'acció i l'eficàcia factible de les aplicacions dermatològiques actuals.

Els resultats dels assaigs farmacològics i preclínic confirmen els seus efectes antioxidants, immunomoduladors, antiinflamatoris, i protectors de la matriu extracel·lular.

ACTIVITAT ANTIOXIDANT:

La majoria dels constituents fenòlics dels extractes de *P. leucotomos* pertanyen a la família dels benzoats i cinamats amb demostrades propietats antiinflamatòries, antimutagèniques i anticancerígenes. L'àcid ferúlic ha demostrat capacitat per absorbir fotons UV. Els àcids cafeic i ferúlic prevenen la peroxidació mediada per UV en inhibir la propagació de la reacció a la cadena peroxidativa de lípids i reaccionen també amb òxids de nitrogen. Tots dos han mostrat protegir la pell humana de l'eritema induït pels raigs UV^{7,8,9}. Extractes de *P. leucotomos*, eliminen també els radicals lliures d'oxigen (ROS) actuant contra l'anió superòxid, l'hidroxil, l'oxigen i el peròxid d'oxigen⁸.

Essencialment, el PL inhibeix el dany oxidatiu activant els sistemes antioxidants naturals i augmentant la despesa de glutatión. El resultat de la inhibició del dany oxidatiu és la reducció del nombre de cèl·lules proliferants i la inhibició de la desorganització del citoesquelet d'actina i dels contactes adhesius cèl·lula-cèl·lula que induïx la radiació ultraviolada⁸. Els estudis preclínic han confirmat també que inhibeix el dany de l'ADN induït pels raigs UV i que inhibeix l'acumulació de COX2 i PGE2 induïdes pels raigs UV,

cosa que prevé la hiperplàsia epidèrmica i la pèrdua de la diferenciació dels queratinòcits.

Un extracte patentat de *P. leucotomos* (PL) [nom comercial Fernblock®, IFC Group, Espanya] ha demostrat que, per via oral i tòpica, inhibeix la generació i l'alliberament d'espècies reactives d'oxigen (ROS) per la llum ultraviolada (UV), prevé el dany de l'ADN induït per UV i ROS amb la inhibició dels factors de transcripció del factor nuclear κB (NF-κB) i de la proteïna activadora 1 (AP-1) i la protecció dels sistemes enzimàtics antioxidants naturals. A escala cel·lular, disminueix l'apoptosi cel·lular i la necrosi intervinguda per UV, inhibeix la remodelació anormal de la matriu extracel·lular i redueix la inflamació⁶.

ACTIVITAT IMMUNOMODULADORA:

P. leucotomos inhibeix la immunosupressió de la pell a través de múltiples mecanismes. D'una banda, inhibeix la fotoisomerització d'àcid *trans*-urocànic (cromòfor protector de la pell capaç d'absorbir fotons) a la seva forma *cis* que és un mediador de la immunosupressió induïda pels raigs UVB i exerceix un efecte perjudicial sobre les cèl·lules de Langerhans epidèrmiques i causa una desgranulació. De l'altra, ha demostrat, *in vitro*, la capacitat d'inhibir la peroxidació del glutatió a l'epidermis i els teixits perifèrics mitjançant un augment mesurat de la relació de glutatió reduït/oxidat (GSH/GSSG). A més, s'ha descrit una supervivència més gran de les cèl·lules de Langerhans epidèrmiques que estan involucrades en la immunovigilància tumoral⁷.

EFFECTES ANTIINFLAMATORIS

P. leucotomos actua a través de la disminució de la producció de mediadors inflamatoris, bloquejant la producció de TNF-alfa, òxid nítric (NO), iNOS, COX2 i PGE2, i inhibint l'activació de factors nuclears, NF-κB i AP-1.

En assaigs en pell irradiada amb radiació UVB i UVA, l'extracte PL abans esmentat, va bloquejar la resposta inflamatòria provocada per la radiació UV, va disminuir la fototoxicitat durant la teràpia amb Psoralens + UVA (PUVA) i, utilitzat oralment, va inhibir la infiltració induïda per la PUVA de neutròfils, mastòcits i la formació de cèl·lules de cremades solars, i va inhibir la disminució observada de cèl·lules epidèrmiques de Langerhans (eLC) associades amb aquests tractaments. Els autors citen que l'efecte beneficiós es deu probablement a la disminució del dany de l'ADN i l'apoptosi, i es correlaciona bé amb la reducció del fotodany de la pell^{7,10,11,12,13}.

EFFECTES ANTITUMORALS

Estudis en model murí, han mostrat que l'aplicació tòpica d'extractes de *P. leucotomos*, va bloquejar la formació de tumors de la pell i el fotoenvelliment resultant de l'exposició a la radiació UVB, fins i tot després de la interrupció del tractament durant vuit setmanes^{14,6}.

També s'han observat propietats antimutagèniques i capacitat de protecció cel·lular de mutacions immortaltitzades prevenint la carcinogènesi. PL també va disminuir la proliferació cel·lular induïda per la radiació UV. Un estudi en ratolí va informar sobre la capacitat d'un extracte (PL) administrat per via oral per endarrerir la tumorogènesi induïda per l'exposició crònica a la radiació ultraviolada i la disminució del nombre de tumors de pell, a la pell no tumoral circumdant de l'animal. L'efecte fotoprotector observat del PL es considera que es pot deure a les seves propietats antioxidants i a la seva capacitat per produir canvis al·lostèrics en alguns sistemes enzimàtics^{15,6}. Altres efectes observats han estat la limitació del creixement de cèl·lules de melanoma i remodelació de la matriu extracel·lular (MEC), per la qual cosa s'hipotetitzava que l'administració oral de PL podria

oferir efectes fotoprotectors significatius per al tractament i la prevenció del càncer de pell induït per UV⁶

PAPER EN LA REMODELACIÓ DE LA MATRIU EXTRACEL·LULAR (MEC)

Els fibroblasts dèrmics són els principals contribuents al manteniment de la matriu extracel·lular, que està involucrada en el procés d'envelliment. S'ha observat que *P. leucotomos* té capacitat protectora dels fibroblasts dèrmics humans exposats a la radiació IRA i VIS; prevé la mort cel·lular de fibroblasts dèrmics induïda tant per la llum IRA com per la VIS, cosa que dona com a resultat la prevenció de l'efecte de l'envelliment. A més, té efectes en moltes molècules a la matriu extracel·lular: per exemple, inhibeix l'expressió de metal·loproteïnases de matriu (MMP-1) en fibroblasts exposats a UVB o UVA; les MMP són enzims col·lagenolítics que descomponen el col·lagen intersticial 1, 2 i 3, la funció del qual és regular el creixement cel·lular, l'angiogènesi i la inflamació, però la hiperactivitat del qual pot provocar fotoenvelliment. Al mateix temps va exhibir capacitat per augmentar l'expressió de TIMPs un inhibidor endogen de metal·loproteasa, TIMP (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*), augmentar la secreció d'elastina (la pèrdua de la qual és un important factor d'envelliment), reduir l'expressió de catapina K (a la dermis les catapines s'expressen després de l'exposició a la llum visible (VIS) i Infrarojos A Filtrats per Aigua (wIRA) i augmentar l'expressió de fibres elàstiques).

Es podria dir que *P. leucotomos* protegeix la matriu extracel·lular pel seu efecte sobre els enzims proteolítics de la matriu extracel·lular i la sobreexpressió dels TIMP, i pel seu efecte sobre l'expressió/assemblatge de col·làgens estructurals i de l'agent fibrogènic (TGF-β) que estimula la quimiotaxi cap als fibroblasts⁶.

Els assaigs realitzats també mostren que l'efecte anticancerós de *P. leucotomos* abasta la inhibició de les metal·loproteïnes de matriu (MMP) i l'estimulació dels TIMP, i la disminució del TGF- β en cèl·lules de melanoma⁶.

EVIDÈNCIA CLÍNICA DELS USOS DERMATOLÒGICS

P. leucotomos es comercialitza a Europa des de l'any 2000, tant en forma tòpica com oral. Els principals assaigs clínics publicats han tingut com a objectiu comprovar l'eficàcia de la calaguala en diferents problemes de pell com la protecció davant de l'exposició a la llum UV, dermatitis atòpica, melasma o vitiligen.

La major part dels estudis clínics publicats es corresponen amb la investigació d'un extracte aquós patentat, estandarditzat i ric en fenols, obtingut a partir de les fulles de *P. leucotomos* (Fernblock®) y amb les dutes a terme amb un extracte de *P. leucotomos* L. (DER radiu 4-6:1) corresponent a 2,5-6,25 mg d'àcid quínic, que constitueix l'ingredient de tres medicaments autoritzats a Espanya des de fa més de 40 anys, amb indicació autoritzada per alleujar els símptomes associats a processos inflamatoris lleus a moderats de la pell.

Fotoprotecció: encara que els fotoprotectors solars són imprescindibles abans de l'exposició solar, una substància que actuï com a fotoprotector sistèmic pot ser un gran adjuvant, ja que proporcionarà una protecció total i perllongada que no sempre s'obté amb els fotoprotectors tòpics. *P. leucotomos* ha mostrat en assaigs *in vitro* i *in vivo* capacitat per bloquejar la irradiació solar d'ampli espectre i prevenir el dany cel·lular induït per UV (Torricelli et al. 2017)¹⁶. Un assaig clínic va mostrar que l'administració de 480 mg/dia d'un extracte patentat de *P. leucotomos* (Fernblock®) disminueix significativament l'eritema a la pell exposada a

radiació a les 24 hores ($p < 0,01$). La biòpsia va mostrar menys cèl·lules cremades pel sol ($p < 0,05$), menys dímers de ciclopirimidina (CPD) ($p < 0,001$), menor proliferació epidèrmica ($p < 0,01$) i menor infiltració de mastòcits ($p < 0,05$) (Middelkamp-Hup et al. 2004)¹⁷. Un altre assaig en 40 homes i dones entre 18 i 65 anys, amb fototipus de pell de I al IV (Fitzpatrick) als quals es va administrar 480 mg/dia d'extracte de *P. leucotomos*, (Heliocare® càpsules; Ferndale Healthcare®, Inc.) durant 2 mesos, va observar molta menor probabilitat de patir cremades solars que al grup placebo; l'extracte va modificar a l'alça la dosi eritematosa mínima (DEM) i va disminuir la intensitat de l'eritema originat per la radiació UV, en comparació del placebo, i no es va observar cap modificació en paràmetres de seguretat entre els dos grups (Nestor MS et al. 2015)¹⁸. Un tercer assaig va confirmar la disminució de la intensitat relativa de l'eritema mesurada per colorimetria ($p < 0,05$) i una reducció histològica dels biomarcadors UVB ($p < 0,05$) (Kholi et al. 2017)¹⁹.

FOTOENVELLIMENT, RISC DE MELANOMA I CÀNCER NO MELANOMA:

Se sap que la fototoxicitat crònica és causa de fotoenvelliment i fins i tot càncer cutani.

Estudis realitzats *in vitro* en queratinòcits humans van demostrar que extractes de *P. leucotomos* (PLE) inhibien factors clau implicats en la carcinogènesi cutània intervinguda per UV, com l'augment de TNF- α , la inducció de NOS i la transcripció de NF κ B i AP-1²⁰ i estudis en ratolins van demostrar que PLE redueix els nivells de COX-2 induïts per UV, promovent l'expressió de p53 i disminuint la inflamació intervinguda per prostaglandines vinculades al fotoenvelliment²¹.

Estudis en humans van trobar que un extracte PLE va reduir significativament les alteracions clíniques causades per la radiació UVB, reduint-se la

intensitat de l'eritema post-PLE en un 8% ($p < 0,05$) i reduint també l'expressió de diversos biomarcadors histològics associats amb el dany causat per la radiació UVB (cèl·lules cremades pel sol, COX2, ciclina D1, Ki67 i antigen nuclear de cèl·lules proliferants) (Kholi et al. 2017)¹⁹. Així mateix, s'ha demostrat que disminueix la deleció d'ADN mitocondrial induïda per la radiació UVA crònica i el marcador en fibroblasts i queratinòcits en un 84 % ($p = 0,06$), prevenint aquests canvis associats amb el fotoenvelliment cutani. (Vila et al. 2010)²². Aquests efectes units a la seva demostrada acció reductora de la producció de totes les espècies reactives (òxid nítric, el superòxid i el peroxinitrit) fan pressuposar que els extractes de *P. leucotomos* poden ajudar en la prevenció dels canvis associats a l'envelliment cutani.

D'altra banda, Aguilera et al. (2013)²³ van estudiar l'efecte en 61 **pacients amb alt risc de melanoma (MM)** (25 amb MM familiar i/o múltiple, 20 amb MM esporàdic i 16 amb síndrome de lunar atípic sense antecedents de MM), trobant que un extracte de *P. leucotomos* L. (DER radiu 4-6:1, corresponent a 2,5-6,25 mg d'àcid quínic), reduïa significativament la sensibilitat a la radiació ultraviolada en termes d'augment dels valors de dosi eritematosa mínima (DEM) de la radiació ultraviolada B ($p < 0,05$).

Pel que fa als **càncers de pell no melanoma**, les **queratosis actíniques (AK)** poden transformar-se en carcinoma de cèl·lules escamoses invasiu. Partint del supòsit que els extractes de *P. leucotomos* podrien tenir algun paper beneficiós sobre els pacients amb queratosis actínica a causa dels efectes reductors de la immunosupressió i la mutagènesi induïdes pels raigs UV mostrats als estudis preclínic, Auriemma et al²⁴ van realitzar un estudi en 35 homes amb calvície i més de 2 queratosis actíniques que van ser assignats alternati-

vament a dos grups. Tots dos grups es van sotmetre a dues sessions de teràpia fotodinàmica amb una setmana de diferència. Una setmana després de la darrera sessió, el primer grup va començar la suplementació oral amb 960 mg/dia d'un extracte estandaritzat i patentat de *P. leucotomos* (Fernblock®) i després 480 mg/dia durant 5 mesos. Els resultats van mostrar una disminució de la recurrència d'AK, en el grup tractat amb PL, després del tractament amb teràpia fotodinàmica ($p = 0,04$) respecte als que només van rebre la teràpia fotodinàmica.

ALTRES PROBLEMES DERMATOLÒGICS:

Un altre problema dermatològic sobre el qual s'ha estudiat l'ús d'extractes de *P. leucotomos* és el **vítiligen**. Dos estudis clínics amb un extracte sec de *P. leucotomos* (DER nadiu 4-6:1) corresponent a 2,5-6,25 mg d'àcid quínic, i un amb l'extracte patentat Fernblock®, en dosis compreses entre 480 mg i 750 mg/dia, van totalitzar 119 subjectes amb vitiligin generalitzat. En tots, l'extracte de PL es va administrar juntament amb tractament amb fototeràpia (Reyes et al. 2001; Pacífico et al. 2021; Middelkamp-Hup et al. 2007)^{25,26,27}. Els resultats dels estudis van mostrar millores significatives de la repigmentació i augment de la taxa de resposta en comparació dels pacients que només van rebre fototeràpia. En un dels estudis es va observar que la teràpia amb PUVA+PL va normalitzar l'expressió de marcadors d'activació per part de les cèl·lules T i va suprimir la proliferació de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (PBMC) a mitògen (Reyes et al. 2001)²⁵ i en un altre que el temps fins a la repigmentació va ser d'1 mes al grup PL+NB-UVB enfront de 3 mesos al grup que va rebre NB-UVB i placebo (Pacífico et al. 2021)²⁶.

En **dermatosi fotosensibles (erupció polimòrfica lumínica (EPL) i urticària solar)**, tres assaigs amb extracte de PL Fernblock®, van investigar

el seu efecte sobre l'erupció polimòrfica lumínica. Un assaig va incloure 30 pacients que van desenvolupar lesions de PLE després de la irradiació repetida amb UVA i/o UVB. Després de 2 setmanes de tractament amb l'extracte (amb dosis compreses entre 720 mg i 1.200 mg/dia, segons pes corporal) no es van observar lesions de EPL al 30 % i el 28 % dels pacients exposats a raigs UVA i UVB, respectivament. També va augmentar de forma significativa el nombre mitjà d'irradiacions amb raigs UVA i UVB necessari per provocar EPL ($p = 0,005$; $p = 0,047$) (Tanew et al. 2010)²⁸

Altres dos assaigs (Caccialanza et al. 2007 i 2012)^{29,30}, van incloure un total de 26 + 53 subjectes, que van ser exposats a la llum solar, als quals es va administrar 480 mg/dia de PL (Fernblock®) per via oral des de 15 dies abans de l'exposició solar i continuant tot el període d'exposició. Aprox. el 80% dels subjectes al primer estudi i el 73,68% dels pacients del segon estudi, es van beneficiar de l'administració de l'extracte, amb una reducció significativa de la reacció cutània i dels símptomes subjectius ($P < 0,05$) i aprox. el 30% va presentar normalització de la resposta a l'exposició. No es va trobar significança en la millora de l'al·lèrgia solar dels pacients que la patien, però el nombre de pacients inclosos amb aquest tipus de problema va ser molt petit ($n=4$).

Pel que fa al seu ús en **dermatitis atòpica**, un estudi amb 105 subjectes, de 2 a 17 anys, amb dermatitis atòpica d'intensitat moderada, tractats amb corticoesteroides tòpics (CS) i antihistamínics, van ser tractats durant 6 mesos amb un extracte de *P. leucotomos* (Anapsos - Laboratoris Centrum SA) o placebo. Les dosis d'extracte administrades van ser: < 6 anys: 240 mg/d; 6 a 12 anys: 360 mg/d; >12 anys: 480 mg/d. L'extracte de *P. leucotomos* va reduir de manera no significativa l'ús de corticoesteroides tòpics

($11 \pm 12\%$ de dies), comparat amb placebo ($12 \pm 11\%$), però el percentatge de dies en què els pacients van requerir antihistamínics orals va ser significativament menor (mitjana de 4,5% dies) que amb placebo (13,6%) ($p=0,038$) i també es va reduir el percentatge de pacients que van prendre antihistamínics orals (Ramírez-Bosca et al. 2011)³¹.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Els resultats de la investigació preclínica d'extractes estandaritzats de *Polypodium leucotomos* mostren que els seus efectes protectors i beneficiosos per a la pell es relacionen amb les seves capacitats antiradical i inhibidora de la immunosupressió de la pell (a través de múltiples mecanismes); els seus efectes antiinflamatoris a través de la disminució de la producció de mediadors inflamatoris i la seva capacitat per limitar el creixement de cèl·lules de melanoma i remodelar la matriu extracel·lular (MEC).

Aquests resultats preclínic i els dels assaigs clínics suggereixen l'eficàcia i la seguretat d'extractes estandaritzats de *Polypodium leucotomos*, en ús oral, en quimioprevenció i enfront del fotoenvelliment i la fototoxicitat aguda. A més, pot ser útil en pacients amb vitiligin, melasma i amb alt risc de melanoma. També ha mostrat beneficis en pacients amb dermatosi fotosensibles (erupció polimòrfica lumínica (EPL)), encara que el benefici sobre la urticària solar requereix més estudis. Igualment calen més estudis que confirmen els resultats obtinguts en pacients amb dermatitis atòpica i en la teràpia adjuvant amb teràpia fotodinàmica (PDT) i la seva utilitat, suggerida per alguns autors, del seu possible benefici en pacients amb psoriasi en tractament amb PUVA, per minimitzar els efectes adversos observats amb la fotoquimioteràpia PUVA (Choudhry et al. 2014³³). ■

Bibliografía

- Vanaclocha B, Cañigueral S. (eds). *Fitoterapia. Vademecum de prescripción*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier, 2019. Consulta online: www.fitoterapia.net.
- Mazariegos Pérez, María de los Ángeles Abarca Nerio. Caracterización de tres especies botánicas, utilizadas popularmente en Guatemala como calahuala. Seminario de Investigación. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, noviembre de 2016. Documento digital. Accesible en <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QB1167.pdf> [última visita 05/02/2025]
- Gombau L, García F, Lahoz A, Fabre M, Roda-Navarro P, Majano P, Alonso-Lebrero JL, Pivel JP, Castell JV, Gómez-Lechón MJ, González S. Polypodium leucotomos extract: antioxidant activity and disposition. *Toxicol In Vitro*. 2006 Jun;20(4):464-71. doi: 10.1016/j.tiv.2005.09.008.
- Hernán Corrales P. - Héctor Lainez N. - Pacheco J. Extracto purificado de calahuala en el tratamiento de la psoriasis en comparación con placebo, en un ensayo clínico controlado a doble ciego. *Rev. Medica Hondur.* Vol. 53 - 1985, pág. Documento digital. Disponible en <https://revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol53-1-1985-3.pdf> [última visita 05/02/2025]
- Gonzalez S, Alonso-Lebrero JL, Del Rio R, Jaen P. Polypodium leucotomos extract: a nutraceutical with photoprotective properties. *Drugs Today (Barc)*. 2007 Jul;43(7):475-85. doi: 10.1358/dot.2007.43.7.1062667
- Parrado C, Mascaraque M, Gilaberte Y, Juarranz A, Gonzalez S. Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions, Photoaging and Skin Cancers, a Review. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun. 29;17(7):1026. doi: 10.3390/ijms17071026.
- Segars K, McCarver V, Miller RA. Dermatologic Applications of Polypodium leucotomos: A Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021 Feb;14(2):50-60. Epub 2021 Feb. 1. PMID: 34221229; PMCID: PMC8211346.
- Palomino OM. Conocimiento actual sobre el efecto de Polypodium leucotomos en la protección de la piel. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(3):199-209. doi: 10.1007/s00403-014-1535-x.
- Gonzalez S, Gilaberte Y, Phillips N, Juarranz A. Fernblock, un nutraceutico con propiedades fotoprotectoras y potencial agente preventivo del fotoenvejecimiento cutáneo y cánceres de piel fotoinducidos. *Int J Mol Sci*. 2011;12(12):8466-8475. doi: 10.3390/ijms12128466.
- Zattra E., Coleman C., Arad S., Helms E., Levine D., Bord E., Guillaume A., El-Hajahmad M., Zwart E., van Steeg H., et al. El extracto de Polypodium leucotomos disminuye la expresión y la inflamación de Cox-2 inducidas por rayos UV, mejora la reparación del ADN y disminuye la mutagénesis en ratones sin pelo. *Am. J. Pathol*. 2009;175:1952-1961. doi: 10.2353/ajpath.2009.090351
- González S., Pathak MA Inhibición de la formación de especies reactivas de oxígeno, peroxidación lipídica, eritema y fotosensibilización cutánea inducida por luz ultravioleta por Polypodium leucotomos. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 1996;12:45-56. doi: 10.1111/j.1600-0781.1996.tb00175.x.
- González S., Pathak MA, Cuevas J., Villarubia VG, Fitzpatrick TB La administración tópica u oral de un extracto de Polypodium leucotomos previene las quemaduras solares agudas y las reacciones fototóxicas inducidas por psolarenos, así como la disminución de las células de Langerhans en la piel humana. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 1997;13:50-60. doi: 10.1111/j.1600-0781.1997.tb00108.x.
- Murbach TS, Béres E., Vértési A., Glávits R., Hirka G., Endres JR, Clewell AE, Szakonyiné IP Una evaluación integral de la seguridad toxicológica de un extracto acuoso de Polypodium leucotomos (Fernblock®) *Food Chem. Toxicol*. 2015;86:328-341. doi: 10.1016/j.fct.2015.11.008.
- Alcaraz MV, Pathak MA, Rius F., Kollias N., González S. Un extracto de Polypodium leucotomos parece minimizar ciertos cambios del fotoenvejecimiento en un modelo animal de ratón albino sin pelo. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 1999;15:120-126. doi: 10.1111/j.1600-0781.1999.tb00071.x.
- Rodríguez-Yanes E., Cuevas J., González S., Mallol J. La administración oral de Polypodium leucotomos retrasa el desarrollo de tumores cutáneos y aumenta la expresión epidérmica de p53 y el estado antioxidante de ratones sin pelo irradiados con rayos UV. *Exp. Dermatol*. 2014;23:526-528. doi: 10.1111/exd.12454
- Toricelli P, Fini M, Fanti PA, Dika E, Milani M. Efectos protectores del extracto de Polypodium leucotomos contra el daño inducido por UVB en un modelo de epidermis humana reconstruida. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33(3):156-163. doi: 10.1111/phpp.12297
- Middelkamp-Hup MA et al. El extracto de Polypodium leucotomos administrado por vía oral disminuye la fototoxicidad, la pigmentación y el daño de la piel humana inducidos por psoraleno-UVA. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):41-49. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02732-4.
- Nestor MS, Berman B, Swenson N. Safety and Efficacy of Oral Polypodium leucotomos Extract in Healthy Adult Subjects. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015 Feb;8(2):19-23. PMID: 25741399; PMCID: PMC4345929.
- Kohli I et al. El impacto del extracto oral de Polypodium leucotomos en la respuesta a la luz ultravioleta B: un estudio clínico en humanos. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):33-41.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.044.
- Jariczky A., Garcia-Lopez MA, Fernandez-Peñas P., Alonso-Lebrero JL, Benedicto I., López-Cabrera M., Gonzalez S. Un extracto de Polypodium leucotomos inhibe la expresión de TNF- α e iNOS inducida por radiación solar simulada, la activación transcripcional y la apoptosis. *Exp. Dermatol*. 2007;16:823-829. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00603.x.
- Zattra E., Coleman C., Arad S., Helms E., Levine D., Bord E., Guillaume A., El-Hajahmad M., Zwart E., van Steeg H., et al. El extracto de Polypodium leucotomos disminuye la expresión y la inflamación de Cox-2 inducidas por rayos UV, mejora la reparación del ADN y disminuye la mutagénesis en ratones sin pelo. *Am. J. Pathol*. 2009;175:1952-1961. doi: 10.2353/ajpath.2009.090351
- Villa A et al. Disminución de la "deleción común" inducida por luz ultravioleta A en voluntarios sanos después de la administración oral de un suplemento de extracto de Polypodium leucotomos en un ensayo clínico aleatorizado. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):511-513. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.045.
- Aguilera P., Carrera C., Puig-Butille JA, Badenas C., Lecha M., González S., Malvey J., Puig S. Beneficios del extracto oral de Polypodium Leucotomos en pacientes con alto riesgo de MM: Beneficios del extracto oral de Polypodium Leucotomos. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol*. 2013;27:1095-1100. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04659.x.
- Auriemma M., Di Nicola M., Gonzalez S., Piaserico S., Capo A., Amerio P. Suplementación con Polypodium leucotomos en el tratamiento de la queratosis actínica del cuero cabelludo: ¿podría mejorar la eficacia de la terapia fotodinámica? *Dermatol. Surg*. 2015;41:898-902. doi: 10.1097/DSS.0000000000000425
- Reyes E., Jaén P., de las Heras E., Carrión F., Alvarez-Mon M., de Eusebio E., Alvare M., Cuevas J., González S., Villarubia VG Efectos inmunomoduladores sistémicos de Polypodium leucotomos como adyuvante de la terapia PUVA en vitiligo generalizado: un estudio piloto. *J. Dermatol. Ciencia*. 2006;41:213-216. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.12.006
- Pacifico A., Damiani G., Iacovelli P., Conic RRZ, Young Dermatologists Italian Network (YDIN) Gonzalez S., Morrone A. La NB-UVB más extracto oral de Polypodium leucotomos muestra una mayor eficacia que la NB-UVB sola en pacientes con vitiligo. *Dermatol. Ther*. 2021;34:e14776. doi: 10.1111/dth.14776.
- Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F., Gonzalez S., Westerhof W. Tratamiento del vitiligo vulgar con UVB de banda estrecha y extracto oral de Polypodium leucotomos: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. JEADV*. 2007;21:942-950. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02132.x
- Tanew A, Radakovic S, Gonzalez S, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Oral administration of a hydrophilic extract of Polypodium leucotomos for the prevention of polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan;66(1):58-62. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.773. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21696853.
- Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R, Brambilla R. Photoprotective activity of oral polypodium leucotomos extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007 Feb;23(1):46-7. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00274.x. PMID: 17254039.
- Caccialanza M, Recalcati S, Piccinno R. Oral polypodium leucotomos extract photoprotective activity in 57 patients with idiopathic photodermatoses. *G Ital Dermatol Venerol*. 2011 Apr;146(2):85-7. PMID: 21505393.
- Ramírez-Bosca A, Zapater P, Betlloch I, Alberro F, Martínez A, Díaz-Alperi J, Horga JF; Grupo de Anapsos en Dermatitis Atópica y centros de realización del estudio. Polypodium leucotomos extract in atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Sep;103(7):599-607. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2012.01.008. Epub 2012 May 3. PMID: 22560125.
- Carretero Accame ME, Ortega T. Plantas medicinales frente al daño solar. *Panorama Actual Med*. 2018; 42(415): 730-734.
- Choudhry SZ, Bhatia N, Ceilleir R, Hougeir F, Lieberman R, Hamzavi I, Lim HW. Role of oral Polypodium leucotomos extract in dermatologic diseases: a review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2014 Feb;13(2):148-53. PMID: 24509964.

La meva regla, les meves regles

Júlia Altés Baiges

Tècnica superior de l'Estratègia Nacional de Drets Sexuals i Reproductius. Institut Català de les Dones.

Andrea Sebastián Fernández

Tècnica Superior al Gabinet Tècnic del Departament d'Igualtat i Feminisme.

Paraules clau:

Menstruació

Pobresa menstrual

Productes menstruals reutilitzables

Sostenibilitat

INTRODUCCIÓ

La menstruació forma part de la vida de la meitat de la població. De forma més o menys regular, les dones i persones que menstruen ho fan durant la meitat de la seva vida, cada 28 dies aproximadament i durant 5 dies de mitjana. Això equival a gairebé 2.400 dies de sagnat.

Actualment, la menstruació encara està envoltada de mites i tabús, a causa de la desinformació i de la manca d'una educació sexual integral. La manca d'informació veraç sobre què és la menstruació o la menopausa, les discriminacions i prejudicis entorn d'aquests processos, i la dificultat d'accés a productes menstruals adequats per a cada persona són vulneracions dels drets sexuals i reproductius que estan directament lligades als determinants socials, ja que, en general, depenen de l'entorn social en què viuen les dones i persones menstruants.

Segons l'enquesta del Centre d'Estudis d'Opinió, Òmnibus de la Generalitat de Catalunya (2023), el 40% de les dones que hi han participat no saben identificar bé què és el cicle menstrual (el 6% no sap què és i el 34% creu que és el període entre el primer i el darrer dia de regla). Entre els homes, el 52% no saben identificar bé el cicle menstrual. Els mites i creences encara vigents dificulten el coneixement del propi cos i, per tant, la possibilitat de tenir-ne una cura adequada i de viure aquestes etapes de manera positiva.

D'altra banda, segons l'estudi Equitat i salut menstrual a Espanya de l'IDIAP, Jordi Gol i Gurina (2021), el 7,9% de

les participants considera normal que la menstruació vagi acompanyada de dolor. Aquesta normalització del patiment és una de les barreres més importants per detectar l'endometriosis.

Al mateix temps, les persones que tenen la regla han normalitzat el fet de no poder accedir als productes menstruals de la seva preferència per raons econòmiques. De fet, el 44% de les dones que han respost l'enquesta del Centre d'Estudis d'Opinió, Òmnibus de la Generalitat de Catalunya (2023), i tenen la regla, han utilitzat productes que no eren la seva primera preferència per raons econòmiques. Així mateix, el 23% de les persones enquestades manifesta que reutilitza productes d'un sol ús i un 6% ha fet servir paper higiènic com a mètode de gestió del sagnat menstrual.

La pobresa menstrual pot tenir un efecte perjudicial per a la salut i el benestar. Per exemple, l'ús de productes menstruals d'un sol ús durant períodes més perllongats del que és recomanable o l'ús d'alternatives no adequades pot provocar infeccions o altres problemes de salut. Simultàniament, la manca d'accés a productes menstruals adequats pot provocar limitacions en el desenvolupament de les activitats de la vida quotidiana o les interaccions socials.

En l'última dècada, els productes menstruals reutilitzables han anat guanyant popularitat, tot i que encara avui dia la població que els utilitza representa una minoria. D'acord amb dades de Rezero, els productes menstruals reutilitzables suposen un cost econòmic molt menor: els productes d'un sol ús, al llarg de tota la vida fèrtil, suposen, de

mitjana, una despesa de 2.500€ en tamps i compreses. Si, en canvi, s'opta, per exemple, per la copa menstrual, la despesa és de 144€ (Rezero, 2020).

Així mateix, l'ús de productes sostenibles disminueix considerablement la generació de residus. Cada any a Catalunya es produeixen al voltant de 9.000 tones de productes menstruals no reutilitzables, que suposen uns 752 milions de productes menstruals d'un sol ús. Al llarg d'un cicle vital es poden arribar a generar aproximadament 180 kg de residus en productes menstruals d'un sol ús, mentre que, si s'utilitzessin compreses de tela, es generarien 2,4 kg de residus (Rezero, 2020).

EXPOSICIÓ DEL CAS

L'Estratègia Nacional de Drets Sexuals i Reproductius (ENDSiR) del Govern de la Generalitat de Catalunya és l'instrument que estableix els mecanismes necessaris per a l'exercici efectiu d'aquests drets per al conjunt de la població, amb especial atenció a les dones, les nenes i les persones trans*. Més concretament, l'Estratègia té com a objectiu aprofundir en la garantia dels drets reconeguts i, d'altra banda, introduir-ne de nous. Aquest és el cas del dret a l'equitat menstrual.

En el marc de l'ENDSiR, s'està desplegant el Pla integral d'equitat menstrual i climateri 2023-2025, que estableix un seguit d'accions dirigides a garantir el dret a l'equitat menstrual, entès com l'accés igualitari a l'educació sobre el propi cos, a la salut amb perspectiva de gènere i als productes menstruals, i promoure una vivència digna, lliure i saludable de la menstruació al llarg del cicle vital.

Per tal d'assegurar l'accés als productes menstruals reutilitzables, el Pla inclou, com a actuació estrella "[La meva regla, les meves regles](#)", un programa que garanteix la distribució gratuïta de productes menstruals a través de les oficines de farmàcia.

Per garantir l'èxit de l'actuació, el Departament d'Igualtat i Feminisme de la Generalitat de Catalunya va signar, en 2023, un conveni de col·laboració amb el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya (CCFC) que acorda la distribució gratuïta dels productes menstruals a través de les oficines de farmàcia d'arreu del territori català, des de les quals també es proporciona informació i orientació per a la tria del producte.

L'actuació s'adreça al conjunt de dones i persones menstruants d'entre 10 i 60 anys que resideixen a Catalunya. Cada persona pot accedir a un QR disponible a l'espai digital de "La Meva Salut" i seguidament dirigir-se a una farmàcia de proximitat per triar un dels tres tipus de productes menstruals reutilitzables que s'ofereixen: una copa menstrual, un paquet amb dues compreses de tela o unes calces menstruals.

Tant aquesta actuació com el Pla integral d'equitat menstrual i climateri es basen en tres principis orientadors: justícia social, justícia climàtica i justícia de gènere.

Pel que fa a la justícia social, cal recordar que a Catalunya, la pobresa menstrual és una realitat que pot causar problemes i implicar limitacions en la vida quotidiana (a l'escola, a la feina i en els moments d'oci). En general, el fet de menstuar suposa un cost extra per a totes les dones. Aquesta acció genera un estalvi per a totes elles.

Garantir l'accés a productes per la gestió menstrual i promoure condicions d'igualtat i justícia distributiva és un dret, posant èmfasi en les persones que es troben en situació de vulnerabilitat per causa de la pobresa menstrual.

A més, fruit d'una manca de cultura menstrual adequada i dels tabús que envolten la menstruació, sovint s'ha considerat que el millor producte menstrual és el que amaga i dissimula la sang menstrual, com són les compreses i els tamps d'un sol ús, els quals tenen un elevat impacte per al medi ambient. Promoure l'ús de productes

menstruals reutilitzables contribueix a la prevenció dels residus i a frenar el canvi climàtic, afavorint la sensibilització de la ciutadania sobre l'impacte ecològic dels productes d'un sol ús.

Finalment, cal destacar que, encara avui dia, sovint la menstruació i la menopausa es tracten des del silenci i la vergonya. Aquestes actituds impedeixen entendre els cossos i atendre les seves necessitats. Hi ha una manca d'informació veraç sobre la menstruació i la menopausa, que provoca situacions de discriminació i prejudicis al respecte. Així mateix, la manca d'educació menstrual dificulta diagnosticar patologies o tractar símptomes físics i emocionals durant aquesta etapa (i en futures etapes com el climateri, incloent-hi la menopausa). Per exemple, el dolor menstrual incapacitant sovint s'accepta com a normal, però podria indicar problemes de salut.

La justícia de gènere, i també la social, es garanteixen amb la màxima cobertura del dret a l'equitat menstrual per a totes les ciutadanes. És per això s'ha previst un ventall ampli de productes, per tal que es pugui disposar del producte que s'ajusti més a les preferències de cada persona, garantint així el dret a decidir, el dret al propi cos i la capacitat de màxima autonomia, des d'una perspectiva feminista.

En definitiva, el projecte incorpora la perspectiva interseccional tenint en compte com les desigualtats estructurals impacten en la salut i en l'exercici dels drets sexuals i reproductius. Efectivament, l'encreuament de factors socials, econòmics i culturals condicionen les experiències vitals i donen lloc a situacions específiques d'iniquitat menstrual.

RESULTATS

El lliurament dels productes va iniciar el dilluns 4 de març de 2024. Les dades que s'analitzen a continuació estan actualitzades fins al 30 de juny de 2025; és a dir, presenten informació

després de 16 mesos de distribució de productes menstruals reutilitzables.

S'han lliurat un total de 532.129 productes. Per tant, un 20,4% de la població objectiu ha fet ús d'aquest servei. El que s'han dispensat són, majoritàriament, calces menstruals (57,4% del total, sent 305.485 unitats), seguit de les copes menstruals (32,2% del total, sent 171.486 unitats) i, finalment, els paquets de dues compreses de tela (10,4% del total, sent 55.158 paquets).

Pel que fa a les preferències per franges d'edat, s'observa que les persones que es troben entre els 10 i els 15 anys, així com les persones de més de 24 anys, prefereixen majoritàriament les calces menstruals. Així mateix, les dades mostren que, a partir dels 16 anys, l'opció de la copa menstrual també guanya certa rellevància, que es manté fins als 23 anys. Les compreses són de preferència residual, essent demandades, de forma relativament estable, entre la població de 21 a 59 anys.

Pel que fa a les talles, la més dispensada ha estat la talla M, tant en el cas de les calces com en el de les copes.

També cal apuntar que, a causa del gran nombre de dispensacions durant el primer mes del projecte, va haver-hi una aturada puntual en el proveïment d'alguns productes menstruals. Aquesta falta d'estoc va ser provocada, principalment, per dos motius. D'una banda, el tabú entorn a la menstruació ha generat un dèficit en l'àmbit de la recerca sobre aquest tema, fent que no es disposi de

suficient informació ni dades de referència que permetin establir una estimació de les preferències de la població objectiu pel que fa als productes menstruals reutilitzables. D'altra banda, en tractar-se d'una actuació pionera a escala mundial, la manca de precedent d'una iniciativa d'aquest tipus ha dotat de més complexitat el seu disseny i implementació, dificultant l'aproximació de quantitats necessàries de cada producte.

Si s'analitzen les dades per territori, es constata que l'Àrea Metropolitana de Barcelona concentra la dispensació de productes en valors absoluts més elevada de Catalunya. Efectivament, compta amb quatre de les comarques amb més de població del país, on el percentatge de persones que han anat a buscar un producte menstrual és el següent: Baix Llobregat (21,6%), el Vallès Oriental (21,3%), i el Vallès Occidental (21,1%) i Barcelonès (20,4%), sumant un total de 317.269 productes distribuïts. Continuant amb aquesta línia, el Segrià (21,3%) i el Gironès (21,9%) també presenten amb una proporció elevada del percentatge comparat. Contràriament, el Tarragonès disposa d'un percentatge relativament més baix (18,8%).

Cal posar en relleu el cas del Solsonès, que concentra el percentatge més alt de lliuraments de producte respecte al total de les dones d'entre 10 i 60 anys d'aquest territori (26,5%). Situacions similars, tot i que amb una incidència més reduïda, es reproduïxen a comarques com ara el Pallars Sobirà (23,8%) i la Conca

de Barberà (23,4%). Per contra, les comarques que presenten percentatges més baixos pel que fa a dispensacions respecte al total de la comarca són l'Aran (15%) i el Moianès (15,2%).

Globalment, el projecte ha tingut bona rebuda entre la població objectiu, si bé encara hi ha un percentatge significatiu de persones (79,6%) que no han anat a la farmàcia a buscar el seu producte.

DISCUSSIÓ

Per implementar el projecte, s'ha proposat un model que garanteixi la distribució universal arreu de Catalunya, promogui la producció de proximitat i l'atenció de qualitat.

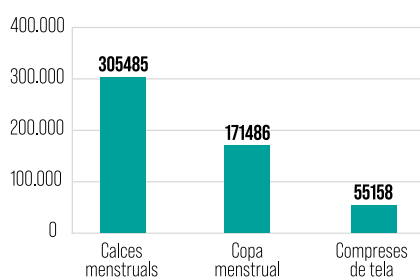
UNIVERSALITAT

La universalitat en l'accés als productes menstruals és clau per garantir els 3 principis del projecte: justícia de gènere, justícia social i justícia climàtica, convertint l'equitat menstrual en un nou dret adquirit.

En aquest sentit, l'objectiu de la iniciativa és doble: facilitar l'accés a informació de qualitat sobre la menstruació i el cicle menstrual, trencant tabús; i promoure l'ús dels productes menstruals reutilitzables.

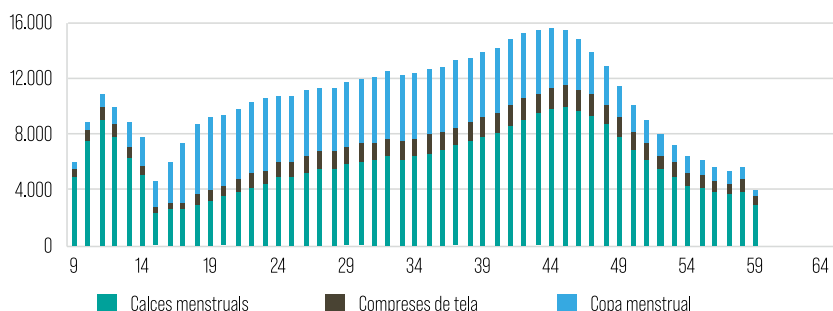
La gratuïtat dels productes té la finalitat de poder-los provar, per després comprar aquells que es prefereixin. Si bé la despesa de la compra d'un producte menstrual reutilitzable és més elevada que la d'un paquet de productes d'un sol

Figura 1. Productes dispensats per tipus de producte



Font: Departament d'Igualtat i Feminisme. Dades de 30 de juny de 2025

Figura 2. Productes dispensats per edat



Font: Departament d'Igualtat i Feminisme. Dades de 30 de juny de 2025

ús, a llarg termini l'estalvi econòmic que proporcionen els reutilitzables fa que siguin molt més sostenibles. Així doncs, la universalitat i gratuïtat del projecte vol incidir en la població per tal d'afavorir el consum de productes que són millors pel medi ambient i per l'economia de les dones i persones menstruants. És per això que l'orientació i assessorament que es proporcionen des de les oficines de farmàcia és fonamental perquè cada persona esculli el producte que més s'adeqüi a les seves necessitats i disposi de la informació adequada per utilitzar-lo de forma òptima.

Al mateix temps, no es pot obviar una realitat, ja que el 79,6% de la població objectiu no s'ha dirigit encara a la farmàcia a buscar el seu producte menstrual. Val la pena destacar que 901.545 persones han accedit a La Meva Salut i han generat un codi QR, si bé només el 20,4% de la població objectiu ha acabat anant a la farmàcia, tal com s'ha indicat prèviament.

Aquest fet constata que cal revisar els canals de difusió del projecte, i dur a terme actuacions específiques per garantir que la informació arriba a tota la població objectiu, estudiant altres formes de garantir l'accés als productes menstruals reutilitzables que promoguin el seu ús.

EQUITAT TERRITORIAL

S'ha optat per desenvolupar el projecte "La meva regla, les meves regles"

amb la col·laboració del Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, comptant així amb la participació de les 3.200 oficines de farmàcies que hi ha arreu del territori, aprofitant la seva capillaritat i accessibilitat en termes de proximitat a la ciutadania i atenent a la funció de promoció i prevenció de la salut comunitària que tenen els farmacèutics i les farmacèutiques.

Efectivament, les farmàcies són clau a l'hora d'oferir la informació i l'assessorament adequats tant pel que fa als productes menstruals com a la menstruació. Així doncs, la iniciativa disposa d'un valor social que permet reforçar la xarxa comunitària d'atenció a la ciutadania, alhora que afavoreix l'erradicació dels mites i tabús al voltant del fet de menstruar.

ACCESSIBILITAT

S'ha considerat l'espai digital La Meva Salut com el sistema que garanteix de forma més transversal l'accessibilitat al QR necessari per poder adquirir el producte menstrual reutilitzable. Alhora, això afavoreix el desenvolupament de serveis públics sense burocràcia.

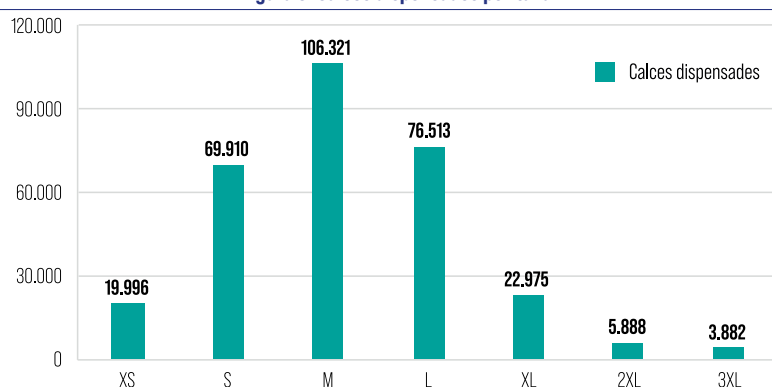
Així doncs, el Departament d'Igualtat i Feminisme, amb la col·laboració del Departament de Salut, van dissenyar l'aplicació d'Equitat Menstrual a través de l'aplicació de La Meva Salut, aprofitant les prestacions que ofereix aquesta última i tenint en compte que és l'aplicació més descarregada a Catalunya.

Val la pena destacar que, com ja s'ha

esmentat anteriorment, el projecte té la perspectiva de la sostenibilitat present de forma transversal. Per exemple, s'ha optat per utilitzar codis QR accessibles des de l'aplicació de La Meva Salut per evitar al màxim la despesa de paper o altres recursos que podrien generar residus. No obstant això, en tot moment s'han tingut en compte les persones que tenen un accés limitat a Internet o a recursos ofimàtics, per tal de minimitzar la bretxa digital i garantir que qui ho necessita pot tenir accés al seu producte menstrual de preferència. Per aquesta raó, les farmàcies també accepten el codi QR imprès en paper, sense la necessitat que es presenti en un dispositiu mòbil.

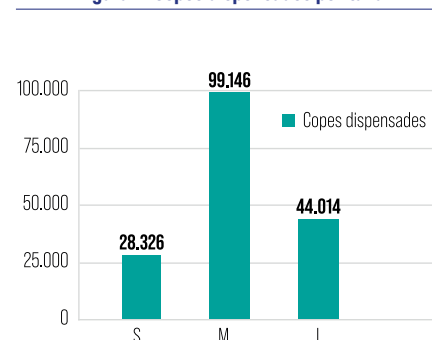
En aquest sentit, el projecte garanteix una atenció multicanal: presencial, telefònica i digital. A escala presencial, les oficines d'atenció ciutadana (OAC), els serveis i oficines d'informació i atenció a les dones (SIAD), els serveis d'atenció integral (SAI) i les mateixes farmàcies han estat formades per acompanyar en el procés de descàrrega o actualització de l'aplicació a qualsevol persona que tingui dificultats per accedir a l'aplicació o al codi QR. En paral·lel, la ciutadania disposa d'atenció telefònica a través del 061 i 012, amb professionals que també han disposat de formació per resoldre els possibles dubtes i donar suport amb el tràmit d'accés al QR. Finalment, s'ha habilitat un canal d'atenció per escrit a través del formulari de Consultes, queixes i suggeriments de la Generalitat de Catalunya.

Figura 3. Calces dispensades per talla



Font: Departament d'Igualtat i Feminisme. Dades de 30 de juny de 2025

Figura 4. Copes dispensades per talla



Font: Departament d'Igualtat i Feminisme. Dades de 30 de juny de 2025

En paral·lel, també s'ha creat un sistema específic i tecnològic de seguiment de l'estoc als magatzems i de facturació entre el CCFC i el Departament d'Igualtat i Feminisme, així com un sistema de devolucions de productes. Finalment, s'han creat circuits per donar resposta a les consultes i incidències dels i de les professionals, mitjançant el Centre d'Atenció a l'Usuari (CAU) de la Recepta Electrònica (RE) prestat a totes les oficines de farmàcia.

PRODUCCIÓ DE PROXIMITAT I SOSTENIBLE

D'una banda, es van tenir en compte la consideració número 78 i l'article 46 de la

Directiva 2014/24/UE del Parlament Europeu i del Consell, de 26 de febrer de 2014, sobre contractació pública i l'article 99 de la Llei 9/2017, del 8 de novembre, de contractes del sector públic, per tal de facilitar la participació de les pimes en aquesta licitació. En aquest sentit, es va decidir dividir la licitació en 10 lots de productes en funció de les tres tipologies i de les talles, valorant la producció màxima que podien assumir les pimes catalanes, ja que en coherència amb tot el projecte, es vol fomentar al màxim la producció de km 0.

D'altra banda, es va posar en relleu la importància del Pacte Verd Europeu signat per la Unió Internacional de Transport

per Carretera (IRU, per la sigla en anglès), que determina que les empreses seleccionades farien el lliurament dels productes exclusivament amb vehicles de baixes emissions, amb etiqueta ECO o Zero emesa per la Direcció General de Trànsit (DGT) o equivalent, i amb un embalatge que contingui el mínim plàstic possible. Així mateix, es va valorar la proximitat de la producció per a la reducció del transport de distribució, com també la certificació de comerç just que es concedeix a les empreses que garanteixen el respecte als drets humans, laborals i socials, pràctiques comercials justes i la cura del medi ambient en els països productors de matèries primeres.

Finalment, l'emmagatzematge també ha estat un factor que s'ha tingut en compte, optant pels centres logístics ubicats a Catalunya, amb què ja treballen les farmàcies, i acompanyant, en tot moment, el procés d'arribada i de sortida de productes, amb la finalitat de portar un control, conèixer la disponibilitat d'estoc i planificar-ne la reposició.

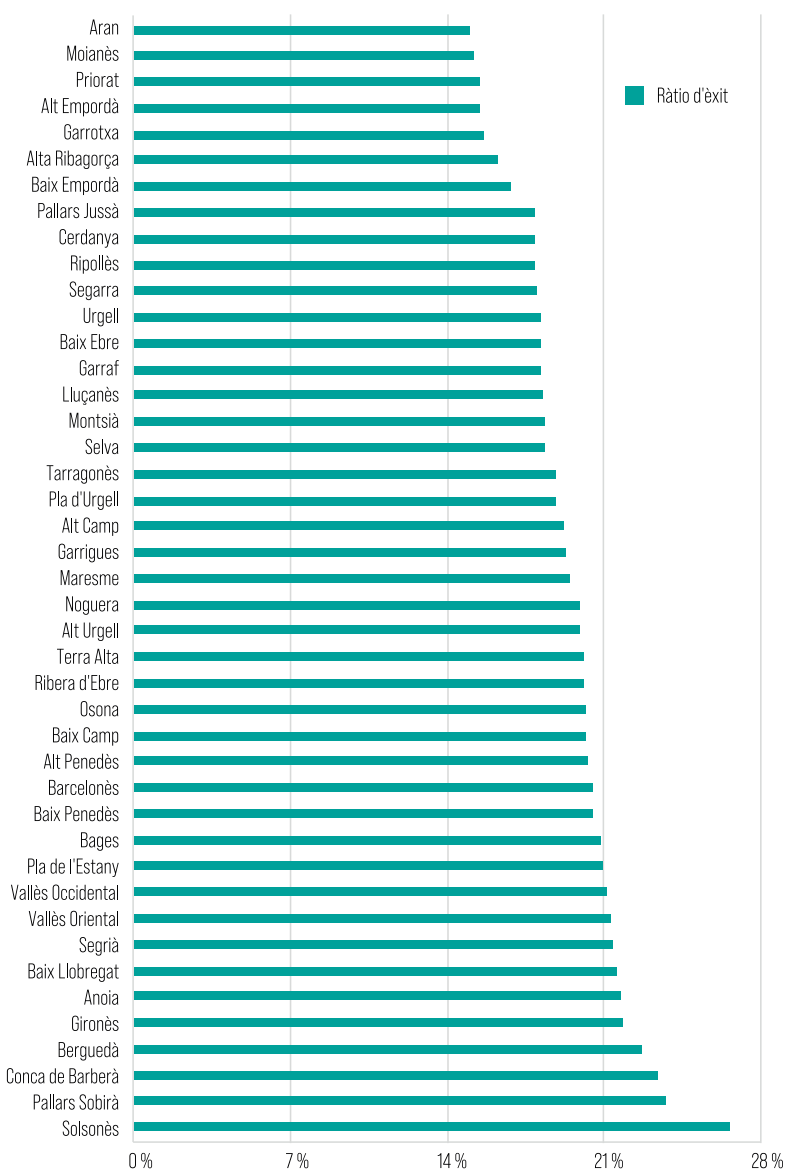
ATENCIÓ DE QUALITAT

El dret a l'educació sexual és indissoluble del dret a l'accés universal i gratuït als productes menstruals. Per això, i amb la finalitat de garantir que tots els equips professionals implicats en el projecte disposen de la formació necessària per assegurar la seva correcta implementació, s'han dut a terme diverses actuacions que es poden englobar en tres tipologies diferents:

Presentacions del projecte al personal farmacèutic

S'han dut a terme cinc sessions de presentació del projecte dirigides al personal farmacèutic amb la finalitat de sensibilitzar sobre la iniquitat menstrual, donar a conèixer el projecte i el seu funcionament, i informar sobre els productes menstruals que es distribuïran en el marc de la iniciativa. En conjunt, a les sessions han assistit més de 500 professionals de farmàcia d'arreu de Catalunya.

Figura 5. Productes dispensats per comarques



Font: Departament d'Igualtat i Feminisme. Dades de 30 de juny de 2025

Presentacions del projecte als serveis d'atenció ciutadana.

S'han dut a terme diverses presentacions del projecte als serveis i recursos que fan atenció ciutadana (061, OAC, SIAD i diversos agents clau al territori), amb la finalitat de promoure el coneixement del projecte a tots els nivells i garantir que els i les professionals poden donar una resposta adequada als dubtes i demandes d'informació de la ciutadania.

Formacions sobre drets sexuals i reproductius al personal farmacèutic.

S'han organitzat més d'una desena de sessions de formació en format híbrid (virtual i presencial) per tal d'afavorir l'assistència arreu del país, dirigides al personal farmacèutic, amb l'objectiu reforçar els seus coneixements en matèria de drets sexuals i reproductius. La formació ha estat doble: d'una banda, sobre els drets sexuals i reproductius, per tal de dotar el personal farmacèutic d'informació de qualitat que contribueixi a trencar els mites i tabús sobre sexualitats i reproducció des de les oficines de farmàcia, i d'una altra, en col·laboració amb el Departament de Salut, sobre l'atenció a la salut sexual i reproductiva, per tal de reforçar el rol del personal farmacèutic com a agent comunitari de salut, proporcionant-li informació sobre els serveis d'atenció a la salut sexual i reproductiva (ASSIR), sobre els protocols i plans, així com bones pràctiques impulsades pels col·legis farmacèutics d'arreu de Catalunya.

Formació sobre procediments i gestió de Farmaserveis.

Adicionalment, els quatre col·legis farmacèutics que hi ha a Catalunya han organitzat formacions per ampliar el coneixement del personal farmacèutic, així com per reforçar el domini de les eines bàsiques per garantir la implementació del projecte.

Més enllà de les accions formatives i de difusió del projecte, s'han elaborat documents de suport per tal d'acompanyar el personal farmacèutic en la implementació de l'actuació i els equips d'atenció ciutadana que donen resposta a qualsevol persona que demani informació sobre el projecte.

CONCLUSIONS

En l'última dècada, els productes menstruals reutilitzables han anat guanyant popularitat, tot i que encara avui dia la població que els utilitza representa una minoria. Polítiques públiques com "La meva regla, les meves regles" són clau per promoure societats més igualitàries i sostenibles.

En aquest sentit, val la pena destacar que la iniciativa d'accés universal a aquests productes situa Catalunya com el primer país del món a distribuir, de manera universal i gratuïta, productes menstruals reutilitzables, acompanyats d'informació de qualitat i assessorament per part de professionals qualificats i formats específicament per implementar aquest projecte, i contribuint a erradicar la pobresa menstrual.

Tal com s'ha anat detallant al llarg de l'article, el projecte ha gaudit d'una

bona acollida entre la població objectiu. Més enllà del lliurament gratuït de productes menstruals reutilitzables, la ciutadania també valora positivament que la iniciativa permet parlar obertament de la regla, afavorint eliminar el tabú que l'envolta; alhora que el consell informat del personal farmacèutic és clau per erradicar mites i falses creences entorn del fet de menstruar i dels mateixos productes menstruals reutilitzables.

No obstant això, les dades que s'han presentat en aquest article mostren que encara resta un ampli espai de millora pel que fa a la comunicació del projecte i la feina de difusió que cal continuar realitzant per tal que els productes menstruals reutilitzables que es distribueixen en el marc de "La meva regla, les meves regles" arribin a totes aquelles persones que els necessiten, posant especial èmfasi en aquelles persones en situació de vulnerabilitat social, que són sovint també les que pateixen més de la pobresa menstrual.

AGRAÏMENTS

La Generalitat de Catalunya agraeix la col·laboració en aquest projecte del Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Girona, el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Lleida i el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona. Així mateix, també s'agraeix la implicació del personal farmacèutic que hi ha participat. ■

Bibliografia

1. Rezero – Fundació per la Prevenció de Residus i el Consum Responsable. Guia cap a una menstruació residu zero, 2020.
2. Laura Medina Perucha; Anna Berenguera Ossó; Constanza Jacques Aviñó; Tomàs López Jiménez; Andrea García Egea; Anna Sofie Holst; Carme Valls Llobet; Cristina Martínez Bueno; Jordina Munrós Feliu; Mercedes Vi-

cente Hernández; Diana Pinzón. Informe Equitat i Salut Menstrual a Espanya (2020-2022). Institut de Recerca en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina, 2023.

3. Òmnibus de la Generalitat de Catalunya, 1/2023. Centre d'Estudis d'Opinió, 2023.
4. Departament d'Igualtat i Feminismes. Informe del primer mes de l'aplicació del projecte d'equitat menstrual,

2024. Disponible a: https://igualtat.gencat.cat/web/.content/Departament/memories-estudis/Memories/Informe_equitat_menstrual_Vfinal.pdf.

Arbovirosis a Catalunya: vigilància i control des del Departament de Salut

Lorena Vico Zafra

Estudiant de cinquè de Farmàcia a la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació (UB), alumne en pràctiques al Servei de Salut Pública del Baix Llobregat Centre-Litoral i l'Hospitalet de Llobregat i Baix Llobregat Nord, Subdirecció Regional a Barcelona, Secretaria de Salut Pública, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Francesc Pedrol Claramunt

Servei de Salut Pública del Baix Llobregat Centre-Litoral i l'Hospitalet de Llobregat i Baix Llobregat Nord, Subdirecció Regional a Barcelona, Secretaria de Salut Pública, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Elena Juliachs Petit

Servei de Salut Pública del Baix Llobregat Centre-Litoral i l'Hospitalet de Llobregat i Baix Llobregat Nord, Subdirecció Regional a Barcelona, Secretaria de Salut Pública, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Tomàs Pérez Porcuna

Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Barcelona Sud, Subdirecció Regional a Barcelona, Secretaria de Salut Pública, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Fernando Girón Espot

Servei de Salut Pública del Baix Llobregat Centre-Litoral i l'Hospitalet de Llobregat i Baix Llobregat Nord, Subdirecció Regional a Barcelona, Secretaria de Salut Pública, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Elisabeth Ardévol Ferrer

Servei de Salut Pública del Baix Llobregat Centre-Litoral i l'Hospitalet de Llobregat i Baix Llobregat Nord, Subdirecció Regional a Barcelona, Secretaria de Salut Pública, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Paraules clau:

Arbovirosis

Virus emergents

Vigilància epidemiològica

INTRODUCCIÓ

Les arbovirosis són un conjunt de malalties causades per RNA virus que són coneguts com a arbovirus. Aquest terme és un acrònim que deriva de les paraules arthropod-borne-virus, i fa referència a un grup heterogeni de virus transmesos principalment per artròpodes hematòfags. Tot i que la majoria d'aquests virus infecten animals vertebrats com aus i mamífers, n'hi ha 150 que poden causar malalties en l'home¹.

Els arbovirus es mantenen a la naturalesa a través de cicles entre els artròpodes hematòfags, que actuen com a vectors, i els hosts vertebrats susceptibles. Aquests hosts, alhora, poden actuar com a font d'infecció per a altres artròpodes (reservoris) o simplement patir la infecció (hosts terminals) sense desenvolupar nivells de virèmia suficients per a continuar-ne la transmissió².

Els mosquits són els transmissors d'arbovirus més coneguts, destacant especialment els del gènere *Aedes*, com el mosquit tigre (*Aedes albopictus*), així com els dels gèneres *Anopheles* i *Culex*.

No obstant això, els mosquits no són els únics artròpodes capaços de transmetre arbovirus. Altres espècies com les paparres, les puces, els polls i els àcars també poden actuar com a vectors en determinades circumstàncies, tot i que la seva implicació en la transmissió d'arbovirosis és menys freqüent.

Aquests insectes ingereixen el virus en alimentar-se de la sang d'un animal infectat i, posteriorment, l'inculquen a altres animals sans mitjançant les seves picades. Però cal tenir en compte que, tot i que els humans no siguin hostes principals d'alguns arbovirus, en determinades situacions les persones poden adquirir el virus a través de les picades d'un vector. A més, existeixen arbovirus, com el virus Zika, que són capaços de transmetre's directament entre humans per via sexual o de forma transplacentària, és a dir, de mare a fill durant l'embaràs, sense la intervenció d'un mosquit vector³.

Entre les arbovirosi més destacades per la salut humana es troben el dengue, el Zika, el chikungunya, la febre del Nil occidental i la febre groga. Les infeccions que causen aquests virus tenen un gran potencial per causar brots si les condicions ambientals són favorables, a causa de la facilitat i rapidesa amb la qual es propaguen en la població i això fa que siguin molt difícils de controlar².

Aquest article fa una descripció de la situació actual de les arbovirosi a Catalunya, destacant els principals factors que en determinen la incidència i distribució al territori. A més, es pretén descriure les accions desenvolupades fins ara pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

MÈTODES

Per a l'elaboració d'aquest article, s'ha seguit una metodologia basada en la investigació i recerca bibliogràfica, amb l'objectiu de recopilar i analitzar informació rellevant sobre les arbovirosi a Catalunya, els factors que promouen la seva incidència, així com les actuacions de vigilància i control impulsades pel Departament de Salut.

Les fonts a partir de les quals s'ha obtingut la informació han sigut diverses incloent la web oficial de la Generalitat de Catalunya, consultada per accedir a documents, protocols i informes oficials relacionats amb la gestió de les arbovirosi al territori. A més, s'han consultat les webs oficials de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) i de La European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), revistes científiques i articles extrets de la base de dades PubMed. Finalment, s'han consultat dades que han sigut proporcionades per l'ASPCAT.

La cerca d'articles a la base de dades PubMed s'ha portat a terme fent servir les paraules clau següents: arbovirus, arbovirus*, arboviral infections, risk factors, global expansion, vector control, climate change i anthropogenic factors. Posteriorment, s'han filtrat els articles per seleccionar els dels últims cinc anys per obtenir informació recent i també s'ha filtrat perquè siguin "Free full text".

RESULTATS

SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA

Les arbovirosi són infeccions víriques transmeses per vectors que afecten cada any milions de persones en tot el món i que han passat a formar part de les actuacions de salut pública prioritàries en molts països durant els darrers anys⁴.

Aquestes malalties han cobrat importància a causa de l'augment del nombre de casos reportats i a un increment de la seva distribució mundial.

A Catalunya, també s'ha pogut observar aquest increment. L'any 2018 es van confirmar 93 casos d'arbovirosi, incloent-hi el primer cas autòcton de dengue que es va notificar a Catalunya, concretament a Badalona^{5,6}. Durant la pandèmia de la Covid-19, la presència de les arbovirosi es va veure reduïda, però a partir de 2022 els casos han anat en augment.

Durant el període del 2022 al 2024, es van registrar a Catalunya un total de 1591 casos sospitosos d'arbovirosi, dels quals 564 van ser confirmats per laboratori. Del total de casos confirmats, el dengue va representar la gran majoria (93,6%), seguit per chikungunya (4,1%), Zika (1,2%) i el virus del Nil occidental (1,1%) (4,7). Tot i que la major part dels casos d'arbovirosi confirmats a Catalunya són importats, una petita proporció són casos autòctons. Durant el període 2022-2024, un 2,1% dels casos confirmats han estat autòctons⁴.

Pel que fa al dengue específicament, el nombre de casos confirmats de dengue va augmentar de 121 casos el 2022 fins a 262 el 2024, la qual cosa representa un increment acumulat del 116% en només dos anys⁸.

Les infeccions causades per aquest virus tenen un gran potencial per causar brots si les condicions ambientals són favorables^{1,2}. Per tant, donada la importància creixent a escala global, és fonamental comprendre els factors que contribueixen a la seva expansió i les estratègies de prevenció i control disponibles.

FACTORS QUE CONTRIBUEIXEN A LA PROPAGACIÓ DE LES ARBOVIROSIS.

Hi ha diversos factors que contribueixen a l'augment de la incidència de les arbovirosi, entre els quals destaquen la globalització dels viatges, els canvis ambientals i la urbanització creixent.

Els efectes del canvi climàtic són complexos i cada cop més prioritaris. Uns dels problemes de salut que s'agregen amb aquest canvi és la propagació d'arbovirus que es transmeten per artròpodes, i emergeix com una preocupació que requereix una major atenció⁹.

Les malalties arbovíriques, com ara el dengue, el Zika, el chikungunya i la febre del Nil occidental, estan estretament relacionades amb fac-

tors ambientals que el canvi climàtic està modificant de manera significativa. Aquestes alteracions tenen un impacte directe en la distribució, la densitat i l'activitat estacional dels vectors. Els mosquits depenen de la temperatura, la humitat i la disponibilitat d'aigua per completar el seu cicle vital, de manera que les variacions climàtiques influeixen directament en la transmissió dels arbovirus^{9,10}.

L'augment de les temperatures, juntament amb les pluges primave-

rals, afavoreix l'eclosió dels ous i el desenvolupament de les larves a la superfície de l'aigua. Per aquest motiu, els mesos de finals d'estiu i tardor són especialment favorables per a la proliferació dels mosquits adults. En canvi, amb l'arribada de l'hivern i el descens de les temperatures, les larves i els adults acaben morint¹¹.

A més, l'escalfament global redueix el període d'incubació del virus en el mosquit, accelerant la seva capacitat de transmissió i, en con-

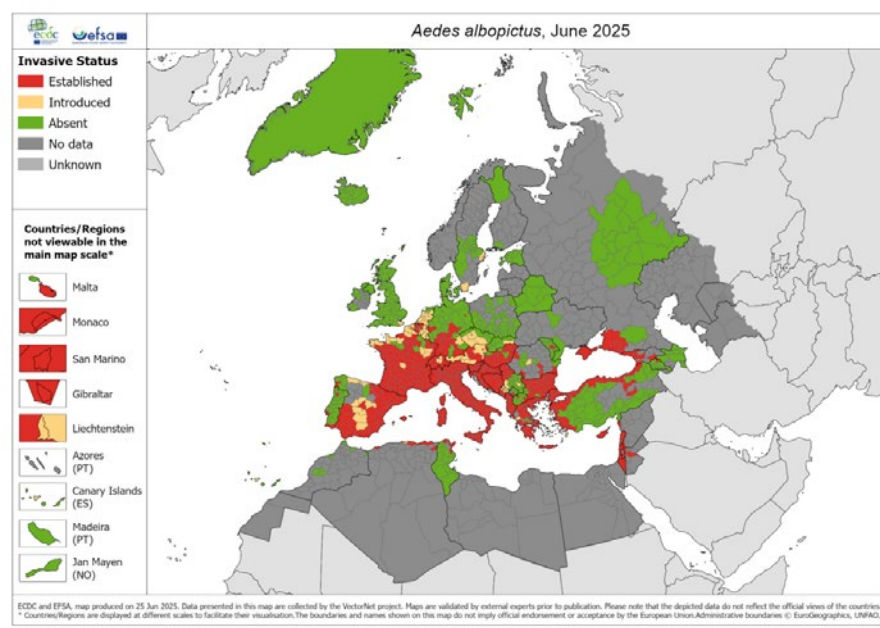
seqüència, augmentant el risc de contagi⁹.

Aquest canvi climàtic, a més d'incrementar aquesta densitat i activitat vectorial, està produint un canvi en la distribució dels vectors, en països on abans no estava present aquesta malaltia¹². La tendència d'escalament a Europa, caracteritzada per onades de calor més freqüents i intenses, estius més llargs, i tardors i primaveres més càlides, està afavorint la proliferació d'espècies invasores de mosquits i incrementant el risc de brots¹³.

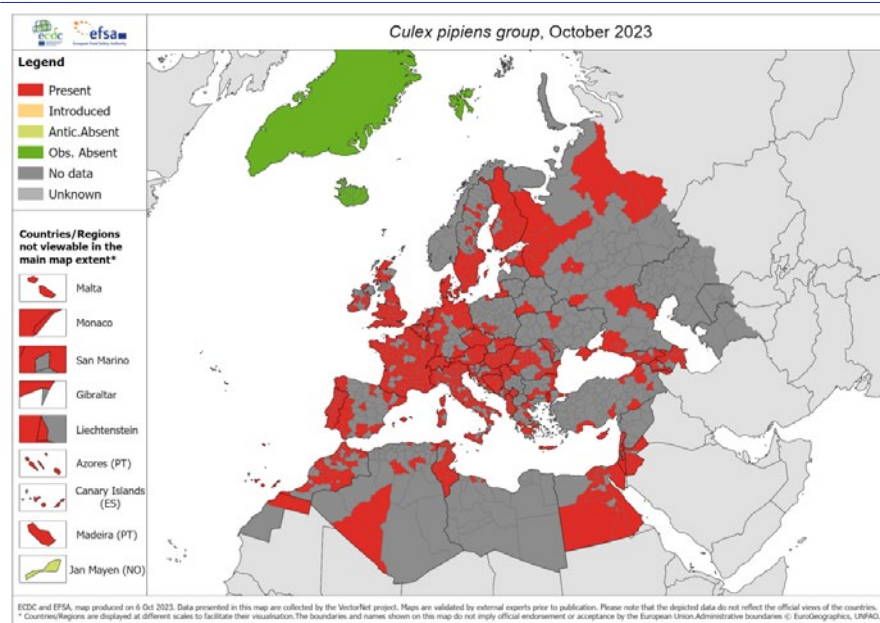
L'augment de la precipitació contribueix al creixement de la població de vectors en generar zones de cultiu a les aigües estancades, com contenidors plens d'aigua de pluja¹⁰. Això promou l'augment de població de vectors, ja que les femelles de mosquits necessiten llocs amb presència d'aigua per poder dipositar els seus ous, i això, permet la proliferació d'aquests¹. Tanmateix, les condicions de sequera i l'escassetat d'aigua també poden augmentar les poblacions de vectors si la gent emmagatzema aigua en contenidors al voltant de la llar.

A part del canvi climàtic, que ha afavorit a l'expansió d'aquests vectors, existeixen altres factors que promouen l'emergència d'aquests virus. Entre aquests, destaca l'impacte ambiental antropogènic amb l'arribada de població humana a zones selvàtiques o boscoses on es té contacte amb vectors com mosquits o paparres que transporten nous patògens¹⁴. D'altra banda, l'acumulació de residus en diferents regions del món afavoreix la proliferació d'insectes capaços de transmetre virus a les poblacions humanes que es troben en zones properes³. La causa és que l'acumulació de residus crea ambients ideals per a la cria d'insectes, com per exemple acumulació d'aigua en recipients de plàstic.

Il·lustració 1. *Aedes albopictus* - distribució actual coneguda: juny de 2025²²



Il·lustració 2. Grup *Culex pipiens* - distribució actual coneguda: octubre de 2023²³



El comerç mundial i els viatges provoquen una gran mobilitat de la població humana i de productes, gràcies als nous mitjans de transport i a una àmplia xarxa de rutes¹⁵. Això també facilita la potencial expansió de vectors i de persones infectades, cosa que fa que un brot d'infecció en un lloc determinat del món pugui ocasionar casos arreu del planeta^{3,15}.

A Catalunya es reuneixen les condicions adequades per a la reemergència i l'emergència dels arbovirus, ja que, d'una banda, el territori disposa de vectors potencials capaços de transmetre aquest virus i, d'altra banda, els fenòmens relacionats amb la migració i el flux de viatgers entre Catalunya i les zones endèmiques constitueixen una via rellevant per a la introducció de virus importats. A més, les condicions de sequera i els canvis en el clima també afavoreixen l'emergència i expansió d'aquests virus¹⁶.

Els mosquits són els transmissors d'arbovirus més coneguts, i a Catalunya, els que estan implicats en la transmissió d'arbovirosis són: *A. albopictus* (mosquit tigre) i *Culex pipiens* (mosquit comú)¹.

L'*Aedes aegypti* ha sigut el vector epidèmic més important del virus del dengue, Zika i chikungunya a les regions tropicals i subtropicals. En canvi, l'*A. albopictus* ha tingut un paper secundari en la transmissió d'arbovirus. Però encara que tingui un paper secundari, cal tenir en compte que, l'*A. Albopictus* s'ha establert a gran part d'Europa i és el principal vector dels tres arbovirus en aquesta regió¹².

El mosquit tigre és originari del sud-est asiàtic, però la globalització ha permès la seva expansió passiva. Aquest mosquit es va detectar per primera vegada a Espanya el 2004, a la província de Barcelona, al municipi de Sant Cugat del Vallès. En l'actualitat, com es pot observar a la il·lustració 1, l'espècie es distribueix per tota la costa mediterrània i s'endinsa cap a l'interior. La seva capacitat d'adaptació a diferents característiques climàtiques fan preveure que l'espècie ampliarà la seva àrea de distribució en els pròxims anys¹⁷.

El mosquit comú és cosmopolita i té una gran capacitat per a ocupar diferents ambients, per això és una de les espècies més àmpliament distribuïdes en el planeta. A la il·lustració 2 es pot observar la seva distribució a Europa¹⁸. La principal preocupació sanitària a Europa del mosquit comú és la seva capacitat per a transmetre el virus del Nil occidental^{18,19}.

Es poden observar algunes de les diferències entre els dos mosquits implicats en la transmissió d'arbovirosis a Catalunya a la Taula 1.

LES ARBOVIROSIS QUE ES CONTROLEN A CATALUNYA

A Catalunya es porta a terme una vigilància reforçada dels casos d'arbovirosi pel virus del dengue (DEN), chikungunya (CHK), Zika (ZIK) i virus del Nil occidental (VNO) durant els períodes en els quals es detecta una activitat vectorial rellevant²⁰. Aquests virus causen malalties que són de declaració obligatòria¹. Per tant, els centres sanitaris que detecten un cas

probable o confirmat de DEN, CHK, ZIK o VNO ho han de comunicar al servei de vigilància epidemiològica (SVE).

Les infeccions per DEN solen ser asimptomàtiques o els símptomes solen ser lleus, però en alguns casos s'agreuja i pot causar la mort. Si apareixen símptomes, aquests poden ser: febre de començament abrupte acompanyada de cefalees intenses, miàlgies, artràlgies, nàusees, vòmits, anorèxia i exantema maculopapular²¹. Durant la fase febril poden aparèixer fenòmens hemorràgics lleus. Les manifestacions clíniques greus del dengue, encara que són menys freqüents, poden provocar hemorràgies, xoc i mort en alguns casos i estan relacionades a les edats extremes de la vida i el nombre d'infeccions prèvies per dengue².

No existeix un tractament específic per al dengue, sinó que el tractament és simptomàtic i se centra en l'alleujament del dolor i en una hidratació abundant²¹. Cal tenir en compte que l'àcid acetilsalicílic (AAS) i els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) estan contraindicats, ja que poden agreujar els símptomes hemorràgics. A més es recomana fer repòs i rehidratació amb fluids isotònics¹.

Actualment, es disposa de dues vacunes aprovades per l'Agència Europea de Medicaments (EMA) per al seu ús a la Unió Europea (UE): Dengvaxia® i Qdenga®. La primera que es va aprovar (2018) va ser Dengvaxia i només es pot utilitzar en persones de 9 a 45 anys. La comercialització de Qdenga® va ser autoritzada a la UE el desembre del 2022. Aquesta es pot administrar a partir dels quatre anys¹.

Les infeccions per CHIK es caracteritzen per febre, artràlgies greus i artritis. Es produeix una recuperació completa en la majoria de les persones afectades, tot i que l'artritis pot persistir durant mesos o anys. Altres

Taula 1. Diferències entre el mosquit <i>Aedes albopictus</i> i <i>Cúlex pipiens</i> .		
	AEDS ALBOPICTUS	CULEX PIPIENS
COSTUM	Tot el dia	Durant el vespre
NÚMERO DE PICADS	Diverses picades	Una picada
DESPLAÇAMENT	Vol baix (pica a les cames)	Vol alt (picades tot el cos)
TRANSMISSIÓ MALALTIES	Dengue, Zika i chikungunya	Febre del Nil occidental

síntomes freqüents són mal de cap, nàusees, cansament, erupcions cutànies, conjuntivitis i dolor muscular. La població de risc són nounats de mares infectades pel virus en el moment del part, gent gran i persones amb hipertensió, diabetis o malalties cardíques. No hi ha tractament específic i, per tant, únicament es poden aplicar mesures per alleujar els símptomes com: descansar, hidratar-se, medicaments per disminuir la febre i el dolor. A més, en aquest cas, no existeixen vacunes per prevenir la infecció^{1,2}.

Les infeccions per ZIK solen ser asimptomàtiques, però si apareixen símptomes solen ser febre moderada i erupcions a la pell (exantema maculopapular)². És una malaltia lleu i es resol espontàniament al cap de dos a set dies des de l'inici dels símptomes, però en un percentatge molt baix, poden aparèixer complicacions neurològiques i autoimmunitàries¹. La infecció pel ZIK pot causar en els fetus de mares infectades afectacions neurològiques, anoma-

lies oculars, artrogriposi i afectació de l'audició². Per això, l'OMS recomana que les dones embarassades evitin viatjar a àrees amb transmissió activa de ZIK, sobretot en situació de brot². No hi ha cap tractament ni vacunes disponibles per prevenir la infecció. Així mateix, cal destacar que les persones que han estat infectades pel virus en edat fèrtil han d'evitar embaràs durant els mesos posteriors a la infecció¹.

Les infeccions per VNO solen ser asimptomàtiques en un 80% dels casos, però a la resta causa febre >38,5 °C i almenys un dels símptomes següents: miàlgia, artràlgia, cefalea, fatiga i fotofòbia. També pot aparèixer limfadenopatia i exantema maculopapular. En casos greus pot produir afectacions neurològiques i autoimmunitàries, com la síndrome de Guillain-Barré i paràlisi flàccida. Aquest tipus d'infecció no presenta cap tractament específic ni cap vacuna per prevenir la infecció¹.

La comparació entre aquests quatre virus es pot observar a la Taula 2.

ACCIONS PER COMBATRE LES ARBOVIROSIS DESENVOLUPADES PEL DEPARTAMENT DE SALUT.

Per a la prevenció i control de les arbovirosis, és necessari establir sistemes de vigilància epidemiològica, que permetin la detecció precoç i la confirmació diagnòstica mitjançant tècniques moleculars i serològiques. Així mateix, és imprescindible mantenir una vigilància entomològica, amb monitoratge de la densitat i dinàmica poblacional dels vectors, així com la seva competència vectorial. Aquestes estratègies permeten una resposta ràpida davant la identificació de casos, amb l'objectiu de reduir la transmissió i limitar els efectes en la població².

Des del Departament de Salut es porten a terme accions de prevenció i control de mosquits. Per això, una de les actuacions fonamentals per evitar la proliferació dels mosquits és la detecció i revisió periòdica dels llocs susceptibles on puguin crear el seu hàbitat preferencial.

Taula 2. Comparació de les arbovirosis que es controlen a Catalunya.

Virus	Vector	Període d'incubació	Símptomes més comuns	Tractament	Vacunació
Dengue	<i>Aedes aegypti</i> i <i>Aedes albopictus</i>	Entre 3-14 dies	Infeccions asimptomàtiques majoritàriament. Si apareixen símptomes: febre d'inici s'obté amb mal de cap intens, dolors musculars i articulars, nàusees i vòmits, anorèxia i erupció cutània. Durant la febre poden aparèixer fenòmens hemorràgics lleus. En casos greus pot provocar la mort.	No hi ha tractament específic, s'apliquen mesures per alleujar els símptomes. AAS i AINEs hi estan contraindicats.	Dengvaxia per persones entre 9 i 45 anys. Recentment s'ha aprovat el QDENGGA per prevenir a partir dels 4 anys.
Chikungunya	<i>Aedes aegypti</i> i <i>Aedes albopictus</i>	Entre 2-12 dies	Febre elevada, dolor articular i artritis.	No té tractament específic s'apliquen mesures per alleujar els símptomes.	No hi ha cap vacuna actualment.
Zika	<i>Aedes albopictus</i>	Entre 3-12 dies	Infeccions asimptomàtiques majoritàriament. Si apareixen símptomes: febre moderada i erupció a la pell, conjuntivitis, dolor muscular i articular. En casos greus apareixen complicacions neurològiques i autoimmunitàries. La infecció de la mare durant l'embaràs pot afectar al fetus causant-li malformacions neurològiques.	No té tractament específic, s'apliquen mesures per alleujar els símptomes.	No hi ha cap vacuna actualment
Virus del Nil Occidental	<i>Culex pipiens</i>	Entre 2-14 dies	Infeccions asimptomàtiques majoritàriament. Si apareixen símptomes: febre i almenys, un dels següents: miàlgia, artràlgia, cefalea, fatiga i fotofòbia. També pot haver erupcions a la pell i limfadenopatia. En casos greus es produeixen afectacions neurològiques i autoimmunitàries.	No hi ha cap tractament específic, s'apliquen mesures per alleujar els símptomes	No hi ha cap vacuna actualment.

També es desenvolupen campanyes de sensibilització a la població, fomentant la prevenció comunitària. Aquestes campanyes consisteixen a sensibilitzar a la població i fer-li saber com evitar les picades dels mosquits i com reduir hàbitats de cria d'aquests.

A més, es defineixen circuits de comunicació per coordinar les accions entre agents sanitaris, entitats locals i altres organismes.

Tal com s'indica al Protocol per a la vigilància i per al control de les arbovirosis transmeses per mosquits a Catalunya (dengue, chikungunya i Zika), les actuacions que es porten a terme quan es detecta un cas a Catalunya són les següents:

Quan es detecta un cas importat fora del període vectorial es realitza una enquesta epidemiològica al cas sospitós i es registren els casos probables o confirmats. No s'activa la vigilància entomològica si el cas es troba en període postvirèmic en retornar de zones endèmiques.

Quan el cas importat sorgeix durant el període d'activitat vectorial s'ha d'intensificar la vigilància en casos sospitosos, probables o confirmats que han estat en període de virèmia a Catalunya. S'han de dur a terme les proves diagnòstiques adequades i enviar als laboratoris de referència. Les mesures específiques inclouen la vigilància als convivents i companys de viatge, així com la vigilància a les zones vinculades epidemiològicament, on es realitza una cerca activa de casos simptomàtics. A més, en aquestes zones es porta a terme una inspecció entomològica, ja que són àrees on el cas ha estat present durant el període de virèmia i on es coneix que hi ha presència de vectors.

Les inspeccions entomològiques consisteixen a realitzar inspeccions per identificar la presència de vectors com el mosquit tigre i el mosquit comú. En funció dels nivells de risc, es fan accions específiques de control

vectorial, com eliminació de llocs de cria i aplicació de tractaments plaguicides si cal.

En els casos autòctons, s'han d'implementar mesures addicionals respecte als casos importats: s'ha de notificar el cas a la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública (SGVRESP). A més s'ha de fer un enviament urgent de mostres als laboratoris de referència.

Quan el cas autòcton sigui probable o confirmat cal intensificar la vigilància passiva i iniciar la vigilància activa. Es fa una cerca de casos simptomàtics entre convivents, companys de feina i a les zones vinculades epidemiològicament. A més, el SGVRESP realitza una vigilància sindròmica a municipis amb vinculació epidemiològica per detectar augments de casos sospitosos. També, durant l'enquesta epidemiològica del cas cal esbrinar si ha rebut alguna donació de sang, cèl·lules, teixits o òrgans dins les quatre setmanes prèvies a l'aparició dels símptomes i, igual que per als casos importats, cal saber si ha fet alguna donació des de dos dies abans de començar la simptomatologia.

Adicionalment, es fa un seguiment de grups vulnerables, focalitzant l'atenció a dones gestants en cas de risc d'infecció pel virus Zika i també s'apliquen mesures específiques per protegir donants de sang i receptors d'òrgans.

Per prevenir l'aparició de casos autòctons secundaris, hi ha dos protocols específics a Catalunya que estableixen mecanismes de vigilància de casos d'arbovirosis durant tot l'any i el seguiment dels vectors durant les temporades d'activitat vectorial. Els protocols són: Protocol per a la vigilància i per al control de les arbovirosis transmeses per mosquits a Catalunya (dengue, chikungunya i Zika) i Protocol per a la vigilància i el control de la febre del Nil occidental.

DISCUSSIÓ

Les arbovirosis han adquirit una rellevància creixent en salut pública a causa de l'augment del nombre de casos notificados. Tanmateix, cal tenir en compte que les xifres que es presenten poden ser inferiors al nombre real de casos. El motiu és que en molts casos, les arbovirosis cursen de manera asimptomàtica o amb simptomatologia inespecífica, per tant, els casos no es notifiquen o són diagnosticats erròniament perquè es poden confondre amb altres malalties febrils²¹. Aquesta situació destaca la necessitat d'incrementar els recursos diagnòstics i reforçar els sistemes de vigilància per acostar-nos a la incidència real.

L'emergència i reemergència d'aquestes infeccions està impulsada per múltiples factors ambientals, socials i globals, entre els quals destaquen el canvi climàtic, la globalització i l'expansió geogràfica dels vectors. L'augment de les temperatures i les alteracions en els patrons de precipitació afavoreixen la proliferació i supervivència dels mosquits vectors. Alhora, la mobilitat global i els viatges internacionals faciliten la importació de casos en zones on aquests vectors ja estan establerts, creant les condicions per a possibles transmissions autòctones.

A Catalunya, la vigilància epidemiològica i entomològica permet identificar de manera precoç casos importats i autòctons, limitant-ne la propagació i minimitzant el risc de brots. No obstant això, la presència del mosquit tigre i del mosquit comú en el territori planteja reptes addicionals, especialment en la gestió de vectors i la implementació de mesures de prevenció eficients.

Aplicar estratègies per prevenir les arbovirosis és molt important, especialment a llocs com Catalunya, on els mosquits vectors, els viatges internacionals i el clima poden ajudar que s'estenguin. Per això, és fonamental promoure accions comunitàries, com l'eliminació de punts

d'aigua estancada i la protecció individual davant les picades. A més, és essencial la formació del personal sanitari en el reconeixement i maneig clínic d'aquestes infeccions per evitar complicacions i garantir una resposta adequada. Així mateix, la disponibilitat de vacunes per a determinats arbovirus, com el dengue, obre una nova via de protecció en grups vulnerables, tot i que és necessari continuar impulsant la recerca per desenvolupar vacunes per a altres arbovirus, per a les quals actualment no hi ha profilaxi específica.

Finalment, la resposta a les arbovirosis requereix un enfocament integral i coordinat, que impliqui la col·laboració entre les autoritats de

salut pública, els centres de recerca i la ciutadania.

CONCLUSIONS

Catalunya es troba en una situació d'increment de les arbovirosis, a causa de la presència de vectors i la globalització dels viatges i del comerç. Les mesures i estratègies de vigilància i control implementades han demostrat ser efectives per detectar i controlar casos, però es requereixen més esforços per fer front als canvis dels factors ambientals i socials.

La implementació de protocols, la intensificació de la vigilància entomològica i l'educació comunitària són claus per reduir la incidència d'aquestes malalties. La inversió en

tecnologies innovadores de control vectorial són un pas necessari per gestionar aquest repte global.

AGRAÏMENTS

Agraïxo a l'ASPCAT per proporcionar-me les dades epidemiològiques i la informació sobre els protocols de vigilància i control de les arbovirosis. També vull reconèixer la tasca de les i els professionals sanitaris, investigadors, investigadores i entitats locals que treballen en la prevenció i el control d'aquestes malalties. Finalment, dono les gràcies a les institucions acadèmiques i científiques que han contribuït amb coneixements i recursos per avançar en aquesta problemàtica de salut pública. ■

Bibliografia

- Canal Salut [Internet]. [citad 5 de març de 2025]. Arbovirosis. Disponible a: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/a/arbovirosis>
- Catalunya G de T de l'Arbovirosi de l'Agència de SP de, Martínez-Calleja I, Fronza L, Bosch-Arís M, Cases-Ros L, Arias Varela CN, et al. Protocol per a la vigilància i per al control de les arbovirosis transmeses per mosquits a Catalunya (dengue, chikungunya i Zika). Scientia [Internet]. Juliol de 2024 [citad 5 de març de 2025]. Disponible a: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/16316>
- Ciclo replicativo y evolución de los arbovirus [Internet]. [citad 25 de març de 2025]. Disponible a: <https://revista-ciencia.amc.edu.mx/index.php/vol-71-numero-1/659-ciclo-replicativo-y-evolucion-de-los-arbovirus>
- Govern.cat [Internet]. [citad 30 de juliol de 2025]. El Govern extrema les mesures de prevenció i control de les arbovirosis a Catalunya. Disponible a: <https://govern.cat/salaprensa/notes-premsa/723603/govern-extrema-mesures-prevencio-control-arbovirosis-catalunya?v=>
- Espais@lut - maig 2019 [Internet]. [citad 30 de juliol de 2025]. Disponible a: <https://www.diba.cat/ca/web/salutpublica/butlleti-espaisalut/-/newsletter/35521038/85/241663505/el-dia-1-de-juny-s-activa-el-protocol-de-vigilancia-d-arbovirosis-a-catalunya>
- Detecten el primer cas de dengue autòcton a Catalunya [Internet]. [citad 30 de juliol de 2025]. Disponible a: https://www.ara.cat/societat/detecten-cas-dengue-autoc-ton-catalunya_1_1151162.html
- gencat.cat [Internet]. [citad 30 de juliol de 2025]. Medidas de prevención y control de las arbovirosis en Cataluña. Disponible a: <http://web.gencat.cat/es/actualitat/detall/Mesures-de-prevencio-i-control-de-les-arbovirosis-a-Catalunya>
- El Món - Noticias y actualidad de Cataluña [Internet]. 2025 [citad 30 de juliol de 2025]. El aumento alarmante de los casos de dengue en Cataluña. Disponible a: <https://elmon.cat/es/sociedad/salud/salut-alerta-sobre-el-aumento-de-casos-de-dengue-528-desde-2022-1026542/>
- Mousavi FS, Shenagari M, Reza Hashemnia SM, Zandi M. Climate change and arboviruses a growing threat to public health. New Microbes New Infect. Desembre de 2024;62:101532.
- Robert MA, Stewart-Ibarra AM, Estallo EL. Climate change and viral emergence: evidence from Aedes-borne arboviruses. Curr Opin Virol. Febrer de 2020;40:41-7.
- Canal Salut [Internet]. [citad 30 de juliol de 2025]. Mosquit tigre. Disponible a: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/m/mosquit-tigre/>
- Dengue - Situación mundial [Internet]. [citad 30 de juliol de 2025]. Disponible a: <https://www.who.int/es/emergencias/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>
- de la Calle-Prieto F, Arsuaga M, Rodríguez-Sevilla G, Paiz NS, Díaz-Menéndez M. The current status of arboviruses with major epidemiological significance in Europe. Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed. Novembre de 2024;42(9):516-26.
- de Souza WM, Weaver SC. Effects of climate change and human activities on vector-borne diseases. Nat Rev Microbiol. Agost de 2024;22(8):476-91.
- Brady OJ, Hay SI. The Global Expansion of Dengue: How Aedes aegypti Mosquitoes Enabled the First Pandemic Arbovirus. Annu Rev Entomol. 7 de gener de 2020;65:191-208.
- Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT) [Internet]. [citad 30 de juliol de 2025]. Arbovirosis. Disponible a: <http://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/vigilancia/sistemes-de-declaracio-epidemiologica/malalties-de-declaracio-obligatoria-mdo/arbovirosis/>
- Richter-Boix A. Mosquit tigre [Internet]. Mosquito Alert. [citad 30 de juliol de 2025]. Disponible a: <https://www.mosquitoalert.com/ca/info-mosquits/mosquit-tigre/>
- Richter-Boix A. Mosquit comú [Internet]. Mosquito Alert. [citad 30 de juliol de 2025]. Disponible a: <https://www.mosquitoalert.com/ca/info-mosquits/culex-piapiens/>
- Mousavi FS, Shenagari M, Reza Hashemnia SM, Zandi M. Climate change and arboviruses a growing threat to public health. New Microbes New Infect. 15 de novembre de 2024;62:101532.
- Servei de Control Epidemiològic i Resposta a Alertes i Emergències de la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Situació epidemiològica dels casos d'arbovirosi a Catalunya. [Internet]. 2024 set. Report No.: Full informatiu núm. 8. Disponible a: https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/vigilancia_salut_publica/MDO/arbovirosis/situacio-arbovirosi-a-Catalunya.pdf
- Dengue y dengue grave [Internet]. [citad 29 de juliol de 2025]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Aedes albopictus - current known distribution: June 2025 [Internet]. 2025 [citad 27 de juliol de 2025]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-june-2025>
- Culex pipiens group - current known distribution: October 2023 [Internet]. 2023 [citad 27 de juliol de 2025]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/culex-piapiens-group-current-known-distribution-october-2023>

El retorn de la “síndrome de l’home llop” en nounats

INTRODUCCIÓ

LA HIPERTRICOSI

La hipertricosi, vulgarment anomenada “síndrome de l’home llop” és una malaltia poc freqüent. Es tracta d’un creixement excessiu del pèl en qualsevol part del cos, tant en homes com en dones. El terme hirsutisme sol estar reservat a pacients, principalment femenins, que mostren un creixement extensiu del pèl a les zones dependents dels andrògens i amb distribució del patró masculí. El primer que cal establir és el diagnòstic diferencial entre la hipertricosi i l’hirsutisme¹.

Per la classificació de la hipertricosi, el primer que hem d’establir és el doble criteri de distribució al cos i edat d’aparició, de manera que es poden establir quatre tipus d’hipertricosi: La hipertricosi generalitzada congènita; La hipertricosi generalitzada adquirida; La hipertricosi localitzada congènita; i La hipertricosi localitzada adquirida (taula 1). El segon criteri a seguir és el tipus de pèl implicat, el qual pot ser lanugen, vellós o terminal. Quan predominen els pèls terminals amb creixement ràpid es pot pensar en una ingesta de medicaments o en un problema relacionat amb les hormones tiroïdals o l’estat nutritiu del pacient¹.

En general, la hipertricosi afecta per igual a homes i dones, la fisiopatologia de la malaltia varia segons l’etiologia i a nivell histopatològic apareix més sovint als pèls terminals o al pèls vellosos, depenent de la seva etiologia. El pronòstic de la hipertricosi varia, segons el tipus d’hipertricosi. La hipertricosi associada a síndromes genètiques és general-

ment per tota la vida i no té cura. En la hipertricosi adquirida, els resultats són bons un cop es tracta la condició primària i en els cas de la hipertricosi induïda per fàrmacs, sol ser reversible amb la suspensió de la medicació causal. Els tractaments habituals són el làser, les cremes depilatòries i l’electròlisi per eliminar el cabell no desitjat. En el cas d’hipertricosi severa, també cal proporcionar atenció en salut mental¹.

L’ANTECEDENT

El 8 d’agost de 2019, l’Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) publicà una nota informativa en què comunicava que el Sistema Espanyol de Farmacovigilància de medicaments d’ús humà (SEFV-H) havia informat de 13 casos d’hipertricosi en nadons, associats a l’ús de fórmules magistrals. A finals d’agost tots els mitjans de comunicació ja parlaven d’una crisi sanitària relacionada amb el laboratori farmacèutic FARMA-QUÍMICA SUR SL, per l’incompliment de les normes de correcta fabricació (GMP) en el fraccionament del principi actiu omeprazol, que es va contaminar amb el principi actiu minoxidil. El resultat final, a data 10/09/2019, va ser de 23 nadons afectats (10 a Cantàbria, 10 a Andalusia (10 casos) i 3 a Comunitats Valenciana), 30 farmàcies afectades i diverses accions judicials: una investigació duta a terme per la Fiscalia Superior de Cantàbria; una denúncia presentada davant de la Fiscalia General de l’Estat i diverses demandes presentades, tant pels pares dels nadons afectats com per les oficines de farmàcia implicades¹.

Fernando Parrilla Valero

Doctor en Salut Pública. Farmacèutic.
Servei de Control Farmacèutic i Productes
Sanitaris. Departament de Salut.

Paraules clau:
Hipertricosi
Minoxidil
Alerta sanitària
Farmacovigilància

En definitiva, es tracta un clar exemple d'actuació reactiva davant d'una alerta sanitària.

MÈTODES

Per la recerca de la informació sanitària relacionada amb l'alerta sanitària relacionada amb el principi actiu minoxidil es varen consultar les pàgines web de les autoritats sanitàries: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) i l'Agència Europea de Medicaments (EMA). Per la recerca de la informació relacionada amb la investigació en farmacovigil·lancia es va consultar el Butlletí Informatiu de Farmacovigil·lancia (BIF) de la comunitat foral de Navarra. Per l'antecedent més recent d'alerta sanitària relacionada amb el principi actiu minoxidil, es va consultar un article de l'autor, publicat a la Circular Farmacèutica, que desenvolupava àmpliament el tema¹.

Taula 1. Classificació de la hipertricosi¹

Criteris	Tipus	
Distribució al cos	Generalitzada	Localitzada
Edat d'aparició	Congènita	Adquirida

Taula 2. Advertències a incloure en la fitxa tècnica, el prospecte i als materials d'embalatge i condicionament primari dels medicaments que contenen minoxidil i que s'administren via tòpica⁵.

Advertència a incloure en la Fitxa Tècnica
Secció 4.4
Hipertriosis en niños tras una exposición tópica accidental a minoxidil: Se han notificado casos de hipertriosis en lactantes tras el contacto de la piel con las zonas de aplicación de minoxidil en los pacientes (cuidadores) que usaban minoxidil tópico. La hipertriosis fue reversible en cuestión de meses, cuando los lactantes dejaron de estar expuestos a minoxidil. Por tanto, debe evitarse que los niños entren en contacto con los lugares de aplicación de minoxidil.
Advertència a incloure en el prospecte
Secció 2
Se han notificado casos de crecimiento excesivo del vello corporal en lactantes tras el contacto de la piel con las zonas de aplicación de minoxidil en los pacientes (cuidadores) que usaban minoxidil tópico. El crecimiento del vello se normalizó en cuestión de meses, cuando los lactantes dejaron de estar expuestos a minoxidil. Se debe tener precaución para garantizar que los niños no entren en contacto con las zonas del cuerpo en las que se haya aplicado minoxidil por vía tópica. Consulte al médico si observa un crecimiento excesivo del vello en el cuerpo de su hijo durante el período en que utilice productos tópicos con minoxidil.
Advertències a incloure en els materials d'embalatge i condicionament primari
No ingerir

OBJECTIUS

Descriure una investigació en farmacovigil·lancia, relacionada amb la detecció d'un nadó amb hipertricosi provocada per la transferència del principi actiu minoxidil, realitzada per les autoritats sanitàries de Navarra en 2024 i contrastar-la amb l'antecedent més recent d'alerta sanitària provocada per minoxidil a l'estat espanyol, en 2019.

RESULTATS DE LA INVESTIGACIÓ EN FARMACOVIGIL·LÀNCIA

L'ORIGEN

L'abril de 2024, el Centre de Farmacovigil·lancia de Navarra va tenir coneixement d'un nadó lactant de la Comunitat Foral, que havia desenvolupat de forma progressiva durant dos mesos, un augment de pèl a l'esquena, cames i cuixes. Es varen descartar patologies i altres medicaments administrats al bebè que poguessin justificar l'increment dels cabells corporals. A l'entrevista amb la família es va detectar que el pare utilitzava minoxidil 5% per via tòpica pel tractament de l'alopecia androgènica i des de feia un

El minoxidil, un principi actiu utilitzat en formulació magistral, pot provocar hipertricosi.

mes estava de permís laboral per tenir cura del seu fill. Després de la retirada del contacte amb el medicament, es va produir la regressió total dels símptomes. El minoxidil és un medicament que s'utilitza per via tòpica per induir el creixement dels cabells en pacients amb alopecia androgènica. S'administra en concentracions de 2-5% i està disponible tant en especialitats comercialitzades com en fórmules magistrals. Entre les reaccions adverses (RAM) incloses en la fitxa tècnica dels medicaments que conté minoxidil es troba la hipertricosi².

L'ANÀLISI DE CASOS

El servei de farmacovigil·lancia navarrès va fer una revisió dels casos similars notificats a la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigil·lancia (FEDRA) i es varen detectar sis casos amb les mateixes característiques, tots nadons lactants amb cuidadors que estaven en tractament amb minoxidil tòpic pel tractament de l'alopecia androgènica. Posteriorment, es va ampliar la recerca a casos similars notificats a la base de dades de farmacologia europea (Eudravigilance) i es varen localitzar tres casos més. Finalment, de la revisió de la literatura es va incloure un darrer cas. El nombre total de casos va ser d'onze².

En definitiva, les autoritats sanitàries de Navarra varen realitzar una cerca activa de casos, actuant de manera proactiva.



L'aparició d'hipertricosi en nadons és una malaltia poc freqüent que cal investigar.

PLAUSIBILITAT BIOLÒGICA

La hipòtesi de treball era la transferència de minoxidil, que els adults utilitzen per via tòpica pel tractament de l'alopecà de tipus androgènica, a nadons, el qual s'absorbeix per via tòpica o per via oral (pel xumet) provocant un efecte sistèmic als bebès (provocant una hipertricosi localitzada adquirida). Alguns medicaments, com els andrògens i els estrògens, es transfereixen per via tòpica a persones del seu entorn, i en el cas dels nadons, la pell és permeable a causa de la seva menor espessor i a la proporció més gran de superfície/pes corporal².

ACTUACIONS

Un cop recollida totes les evidències, en maig de 2024, el Centre de Farmacovigilància de Navarra va proposar un senyal d'hipertricosi en lactants per l'exposició accidental a minoxidil, per la seva validació per part del Comitè Tècnic del SEFV-H. El senyal va ser aprovat per unanimitat i elevat a les autoritats eu-

ropees². En juny de 2024, el Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC) va emetre una recomanació per incloure una advertència específica a la fitxa tècnica i al prospecte dels productes que contenen minoxidil³. La decisió va ser ratificada pel Grup de co-ordenació de reconeixement mutu i descentralització de procediments en humans (CMDh, en anglès), en la resolució EMA/CMDh/291503/2024, de 5 de juliol de 2024⁴.

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, en data 31/07/2024, va publicar la nota informativa sobre les modificacions de la informació dels medicaments autoritzats pel procediment nacional que conté minoxidil, en formulacions tòpiques. La data per fer la implantació era el 10/10/2024. A la taula 2 es fa constar les noves advertències que havien d'aparèixer a la fitxa tècnica, al prospecte i a l'embalatge i material de condicionament primari⁵.

Finalment, l'AEMPS va modificar en 2024, la fitxa FN/2006/PO/039 de la solució al 2% de minoxidil, del formulari nacional, per a la preparació de formulacions magistrals⁶.

DISCUSSIÓ

El minoxidil és un principi actiu que en nadons pot produir "la síndrome de l'home llop". La investigació en farmacovigilància realitzada per les autoritats

sanitàries a Navarra ha trobat les evidències per demostrar la transferència de les pomades que contenen minoxidil dels adults als nadons. Es tracta d'un bon exemple de com a partir d'una notificació d'una patologia poc freqüent, i d'una investigació en farmacovigilància s'arriba a la conclusió que es tracta d'una reacció adversa a un medicament per transferència, la qual cosa motiva que les autoritats sanitàries europees prenguin la decisió de modificar el contingut de la fitxa tècnica, el prospecte, l'embalatge i el material de condicionament primari dels medicaments que contenen aquest principi actiu que s'administren per via tòpica i que les autoritats espanyoles modifiquin la fitxa del formulari nacional per l'elaboració de formulacions magistrals de pomades que contenen aquest principi actiu.

CONCLUSIÓ

Cal felicitar a les autoritats sanitàries de Navarra per la seva persistència en la investigació en farmacovigilància a partir d'un únic cas d'hipertricosi en nadons, amb la recerca activa de casos, que finalment va motivar una ràpida actuació de les autoritats sanitàries europees.

Es tracta d'un bon exemple d'actuació proactiva davant d'una alerta sanitària (2024), totalment oposada a l'actuació reactiva que es va produir a l'alerta de l'antecedent més immediat, en 2019. ■

Bibliografia

1. Parrilla Valero, F. Crisi sanitària per l'aparició sobtada de nounats amb "síndrome de l'home llop", l'estiu de 2019. *Circ. Farm.* 2019;77(3):48-50
2. Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Boletín Informativo de Farmacovigilancia BIP-2024;42:2-5
3. Agència europea del medicament (EMA). Minoxidil (topical formulation): CMDh scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the product information and timetable for the implementation - PSUSA/00002067/202310 [Accés el 13/2/2025]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/minoxidil-topical-formulation-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002067-202310_es.pdf
4. The Heads of Medicines Agencies (HMA). Resolució EMA/CMDh/291503/2024, de 5 de juliol de 2024. [Accés el 13/2/2025]. Disponible a: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2024/CMDh_press_release_-_June_2024.pdf
5. Agència espanyola de medicaments i productes sanitaris (AEMPS). Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por procedimiento nacional que contienen: MINOXIDIL (formulaciones tópicas), de 31-07-2024. [Accés el 13/2/2025]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/psusa.do?metodo=verDoc&id=3344>
6. Agència espanyola de medicaments i productes sanitaris (AEMPS). Fitxa FN/2006/PO/039 [Accés el 13/2/2025]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/monografias/preparados-oficinales/fn_2006_po_039.pdf

Francesc Domènech i Maranges (BARCELONA, 1820 - 1904)

EL PERSONATGE

No es coneixen dades personals de Francesc Domènech. Però la seva formació i producció científica indiquen que posseïa un perfil caracteritzat pel seu interès pel coneixement i també per la seva implicació amb les institucions de caràcter científic de l'època. Malgrat les seves importants aportacions, «la història el deixaria oblidat».

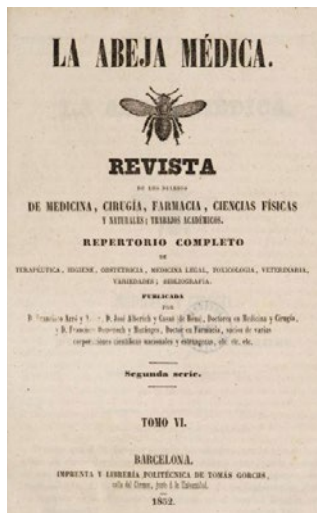
EL FARMACÈUTIC

Llicenciat en Farmàcia el 1839, va doctorar-se el 1842 i també en Medicina (1864) (Medicina legal). Va obrir una oficina al c/ Unió, en la que feia els seus experiments. Juntament amb altres companys formà part de la primera junta del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona (1857). Fou prof. auxiliar a la Facultat de Farmàcia (1854) i catedràtic de Química en la Real Acadèmia de Ciencias Naturales y Artes i després de la Universitat de Barcelona (1820-1904).

LA INNOVACIÓ

Dos aspectes són destacables de les aportacions de Domènech. Per una banda, les corresponents als seus estudis sobre la fotografia. En l'examen per accedir a la càtedra de química (1842) se li va plantejar el següent tema: «probará por medio de experimentos la identidad del fluido calórico y luminoso, y hablando en seguida de los usos de este último para sacar retratos y vistas por medio del daguerreotipo...». Fou el moment de la introducció del daguerreotip als ensenyaments de química i física. En la revista *Enciclografia*, de la que fou director, va publicar nombrosos treballs sobre el daguerreotip i la fotografia (1847-1852). Fou pioner de la fotografia sobre paper a Barcelona (1848).

Per altra banda, el 1844, conjuntament amb J. Alberich, va presentar la traducció del llibre *Electrotype Manipulation*, que el va introduir en el tema de la electroquímica. Domènech va



interessar-se per la fabricació de piles (tipus Daniell i Bunsen) que ell mateix preparava a la farmàcia i fou el primer a assajar la llum elèctrica a Barcelona (1866). 38 anys abans que Edison aconseguís la patent de la bombeta, va aconseguir il·luminar amb una làmpada la seva farmàcia.

Ingressà a la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona (1847) i fou membre d'altres corporacions científiques com ara la Societat Industrial de Barcelona (fundador), la Societat Econòmica Barcelonesa d'Amics del País, dels Instituts mèdics valencià i palatí de ciències mèdiques, de la Société des Sciences Médicales et Naturelles de Malines i de la Sociedade das Sciencias Médicas de Lisboa. Va fundar i dirigir la revista *Enciclografia de Indústria, Artes y Oficios* (1847), va codirigir *La Abeja Médica Española* (1865) i va publicar diferents obres. ■

PER SABER-NE MÉS

Roldán-Guerrero R. Diccionario biográfico y bibliográfico de autores farmacéuticos españoles. Madrid: Imp. del P.H.O.E., 1975. Vol. 2.

Felip Benessat i Bayés (SANT JULIÀ DE VILATORTA, 1815 - SABADELL 1878)

EL PERSONATGE

Felip va ingressar com novici al convent dels dominics de Girona, però els esdeveniments revolucionaris del 1835, el feren abandonar aquest camí. Anys més tard, però (1863), ingressà al Seminari Conciliar de Barcelona on fou ordenat sacerdot, exercint, a més d'una gran activitat científica, com a sacerdot i infermer de la Casa de Beneficència de Sabadell. Aquesta doble vessant, sacerdotal i científica, fou el seu emblema definit per J. Barberà com «el savi que va fer de la caritat i la bondat el seu mode de viure», tot amb l'objectiu de millorar la vida dels altres. Aquests eren els seus valors. L'any 1860 el Govern li va concedir la Creu de Beneficència i el 1886, l'Ajuntament de Sabadell, va donar el seu nom a un dels carrers de la ciutat.

EL FARMACÈUTIC

Llicenciat en Farmàcia el 1841 i després d'un curt període de treball en un laboratori de química que va instal·lar a Vic, en morir la seva mare va traslladar-se a Sabadell (1847), on residia el seu germà, i obrí una oficina de farmàcia. Des d'allí, va desplegar una gran activitat assistencial i científica. Dins l'àmbit estricte de la farmàcia, durant l'epidèmia del còlera de 1854, va preparar tots els desinfectants necessaris per millorar el servei higiènic de la població i va oferir a l'Ajuntament el subministrament de medicines gratuïtes a tots els pobres de la vila. També va fer una classificació terapèutica dels medicaments i com a dada rellevant cal destacar que mantenia oberta tota la nit la seva farmàcia.

LA INNOVACIÓ

L'«apotecari del pou», tal com era conegut, va fer nombroses i destacades aportacions: Obtenció de cloroform a gran escala, de colorants, maneig d'àcid sulfúric, l'amoníac, les piroleïnes del quitrà, l'àcid picric i la naftalina. Així mateix, va preparar aigües minerals artificials (a semblança dels diferents brolladors), amb construcció fins i tot d'un petit balneari per a gent modesta. Va obtenir es-



tearina i muntar una fàbrica d'espelmes i ciris en la qual a més de la part química, també va dur endavant la part mecànica, ideant ell mateix la maquinària i els motlles. Però l'aportació més destacada fou, sens dubte, l'obtenció de gas per l'enllumenat (1851), a partir de restes de residus de llana. Per tal d'eliminar els fanals d'oli, va aconseguir encendre tres fanals davant de casa seva (Plaça Major) amb el gas que obtenia. L'èxit de l'assaig va comportar que, en col·laboració amb l'enginyer Rideshart i de F. Prats, muntés una fàbrica de gas per l'enllumenat dels carrers de Sabadell i més tard, de Manlleu i de Vic.

Així mateix, destaca com un expert taxidermista, millorant alguns processos d'aquesta tècnica i preparant més de 500 espècies.

Encara cal comentar un darrer vessant del seu perfil polifacètic. Va construir diferents màquines elèctriques i hidràuliques (aparells d'hidrodinàmica i de dues màquines elèctriques de magneto-teràpia, facilitant l'aplicació del corrent elèctric als facultatius que desitjaven emprar-lo per als seus malalts). ■

PER SABER-NE MÉS

Sabadellejant. (Blog sobre curiositats i fets interessants des de la ciutat de Sabadell)

<https://jaumebarbera.wordpress.com/2024/06/18/felip-benessat-i-bayes/>



cofb.org



cofb.org