



Publicació científica del
Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

Circular

FARMACÈUTICA

Vol. 84 / Número Especial 2026



Especial Premis i Beques 2025

Foto: Núria Cerrillo

Editorial 3
M.R. Ballester

Premi OPEN ACCESS

Avaluació clínica de la desescalada antifúngica en les infeccions per cànida: revisió sistemàtica i metaanàlisi 4

Marta Albanell-Fernández, Fernando Salazar González, Olalla Montero Pérez, Victoria Aniyar, Francisco-Javier Carrera Hueso, Alex Soriano, Carolina Garcia-Vidal, Pedro Puerta-Alcalde, José Antonio Martínez, Pedro Vázquez Ferreiro.

Premi TFG

Millora de les propietats mecàniques d'hidrogels injectables pel tractament de l'osteoartritis 11

Marc Portús Clapera, Núria Oliva Jorge, Harrison Moon.

Intel·ligència artificial en la lluita contra els superbacteris 18

Sophie Angulo Brohs

Beca

Influència de la farmacogenòmica sobre l'eficàcia d'estatines i IECA en els nivells de colesterol LDL i pressió arterial 27

Anna Camps-Vilaró, Álvaro Hernáez, Jaume Marrugat, Marta Hernández, Irene Román Dégano, Isaac Subirana, Helena Tizón Marcos, Sara Polo.



Vol. 84, núm. Especial Premis i Beques 2025. Gener 2026

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.

Correcció lingüística: Natàlia Reynoso Renzi.

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

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

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

Circular Farmacèutica és una revista que edita el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El Col·legi és una corporació de dret públic subjecte a la Llei de col·legis professionals, amb domicili al carrer Girona núm. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q08660021. Qualsevol persona que accedeixi 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 maldament 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

El progrés de la professió farmacèutica es construeix sobre la base del coneixement, la innovació i el compromís amb la salut de la població. En aquest sentit, el Col·legi de Farmacèutics reafirma, un any més, la seva aposta decidida pel foment de la recerca, la transferència del coneixement i el talent emergent mitjançant la **Convocatòria de Beques i Premis** per reconèixer l'excel·lència científica.

Aquest primer número de l'any de la revista col·legial vol fer valdre els treballs guardonats i el projecte de recerca finançat en la convocatòria 2024 / 2025, que reflecteixen la diversitat, el rigor i l'impacte de la recerca desenvolupada en l'àmbit de les ciències farmacèutiques i de la salut. Són aportacions que aborden reptes actuals de gran rellevància clínica, tecnològica i social, i que exemplifiquen el paper clau del farmacèutic com a agent de canvi dins del sistema sanitari.

El **Premi Open Access** publicat en una revista inclosa a [DOAJ](#) seguint les directrius Open Access (OA), alineades amb la [Ciència Oberta](#) per promoure la [Recerca i Innovació Responsable](#) (RRI per les sigles en anglès) evidencia l'excel·lència del nostre col·lectiu. En aquesta categoria ha estat reconegut el treball "*Clinical evaluation of antifungal de-escalation in Candida infections: A systematic review and meta-analysis*", una contribució d'alt nivell científic que analitza, amb una metodologia robusta, l'estratègia de desescalada antifúngica en les infeccions per *Candida*. Aquest estudi aporta evidència rellevant per a la pràctica clínica, especialment en un context marcat per la necessitat d'optimitzar l'ús dels antimicrobians i combatre les resistències.

Pel que fa als **Premis als Treballs de Fi de Grau (TFG)**, s'han distingit dues recerques que exemplifiquen la capacitat innovadora de les noves generacions de farmacèutics i farmacèutiques. D'una banda, el treball de Marc Portús "*Enhancement of mechanical properties of injectable hydrogels with nanocomposites for osteoarthritis treatment*", explora solucions avançades en el camp dels biomaterials aplicats al tractament de l'artrosi, amb un enfocament translacional i un clar potencial terapèutic. D'altra banda, Sophie Angulo ha estat premiada pel seu TFG "*Artificial intelligence in the Battle against Superbugs*", que analitza el paper creixent de la intel·ligència artificial en la lluita contra les infeccions multiresistents, un dels principals desafiaments de la salut global.

Finalment, la **Beca de recerca** concedida al projecte "*Influència de la farmacogenòmica sobre l'eficàcia a llarg termini de la prevenció de malalties cardiovasculars amb estatines i IECA*", liderat per la Dra. Anna Camps, posa de manifest la importància de la medicina personalitzada. Aquest estudi integra farmacogenòmica i prevenció cardiovascular, avançant cap a estratègies terapèutiques més eficaçes, segures i adaptades a les característiques individuals dels i les pacients.

Des del Col·legi de Farmacèutics volem felicitar amb entusiasme totes les persones guardonades i encoratjar-les a continuar contribuint, amb el seu esforç i coneixement, a l'avenç de la ciència i a la millora de l'atenció sanitària. Alhora, animem el conjunt de la professió, especialment l'estudiantat i joves investigadors i investigadores, a participar activament en la següent convocatòria, consolidant així la farmàcia com a una professió compromesa amb la recerca, la innovació i el servei a la societat. ■

Avaluació clínica de la desescalada antifúngica en les infeccions per càndida: revisió sistemàtica i metaanàlisi

Marta Albanell-Fernández

IServei de Farmàcia, Divisió de Medicaments, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya.

Fernando Salazar González

Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Espanya.

Olalla Montero Pérez

Servei de Farmàcia, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Espanya.

Victoria Aniyar

Departament de Farmacologia, Divisió de Medicaments, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Espanya.

Francisco-Javier Carrera Hueso

Servei de Farmàcia, Hospital Universitari La Plana, Castelló, Espanya.

Alex Soriano

Departament de Malalties Infeccioses, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Espanya.

Carolina Garcia-Vidal

Departament de Malalties Infeccioses, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Espanya.

Pedro Puerta-Alcalde

Departament de Malalties Infeccioses, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Espanya.

José Antonio Martínez

Departament de Malalties Infeccioses, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Espanya.

Pedro Vázquez Ferreiro

Servei d'Oftalmologia, Hospital Virxe da Xunqueria, A Coruña, Espanya.

RESUM

Objectius: La desescalada (DES) d'equinocandines a azoles és recomanada per diverses societats mèdiques en les infeccions per *Càndida*. L'objectiu de l'estudi va ser recollir l'evidència sobre l'efecte de la DES en la curació clínica i microbiològica i en la supervivència al cap de 30 dies, comparant-la amb el manteniment del tractament amb equinocandines (no-DES).

Mètodes: Es van cercar estudis a MEDLINE, Embase, Web of Science i Scopus, incloent-hi aquells que descriuen DES en pacients hospitalitzats i informaven almenys un dels objectius avaluats. Es van calcular estimacions combinades mitjançant models d'efectes fixos o aleatoris. L'heterogeneïtat es va explorar amb anàlisis de subgrups i meta-regressió. Aquesta revisió sistemàtica està registrada a PROSPERO (CRD42023475486).

Resultats: Dels 1853 registres identificats, es van incloure 9 estudis amb un total de 1575 pacients. En cinc estudis la DES va ser cap a fluconazole, en un cap a voriconazole i en tres cap a qualsevol dels dos azoles. El dia mitjà de DES va ser 5,2 (4,6–6,5). L'OR per a la curació clínica va ser 1,29 (IC95%: 0,88–1,88); per a la curació microbiològica 1,62 (IC95%: 0,71–3,71); i per a la supervivència al cap de 30 dies 2,17

Paraules clau:

Supervivència al cap de 30 dies

Azoles

Càndida

Desescalada

Equinocandines

Metaanàlisi.

(IC95%: 1,09–4,32). Les anàlisis de subgrups van mostrar un efecte superior en pacients crítics i en estudis amb més risc de biaix. La meta-regressió no va identificar modificadors significatius.

Conclusions: La DES és una estratègia segura; no va mostrar més mortalitat al cap de 30 dies i suggereix una tendència a més curació clínica i microbiològica.

INTRODUCCIÓ

Les infeccions fúngiques són una causa rellevant de morbiditat i mortalitat en pacients hospitalitzats, amb l'increment consegüent dels costos sanitaris. Les dades globals mostren un augment de la prevalença de la candidiasi invasiva i la candidèmia (IC/C), amb incidències estimades de 3–5 casos per cada

100.000 habitants, 1–2% de tots els ingressos a les UCI i fins a 750.000 casos anuals al món^{1–3}. La candidèmia presenta taxes de mortalitat del 20 al 49%^{4,5}. El tractament precoç millora el pronòstic.

Les guies recomanen iniciar antifúngics sistèmics (principalment equinocandines) en pacients crítics amb factors de risc d'IC/C i sense altre focus infecciós conegut^{1,6–8}. Les equinocandines han demostrat superioritat sobre els azoles en candidèmia pel seu major efecte fungicida, especialment rellevant en la fase inicial de la infecció^{9,10}.

La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomana començar amb equinocandines en casos moderats o greus (inestabilitat hemodinàmica, neutropènia, exposició prèvia a azoles o risc d'infecció per *Candida glabrata* o *Candida krusei*)¹¹. La *European Society for Clinical Microbiology*

and *Infectious Diseases* (ESCMID)⁵ i la IDSA¹¹ també recomanen la desescalada antifúngica (DES) de equinocandines a azoles, habitualment entre els dies 3–5 segons IDSA, o al voltant del dia 10 segons ESCMID, tot i que el moment òptim continua sent controvertit^{4,12}.

En pacients tractats amb equinocandines, la IDSA aconsella transició a antifúngics orals (fluconazol si les soques són sensibles, o voriconazol/isavuconazol si cal més cobertura), quan el pacient es troba hemodinàmicament estable^{11,13}. Diversos estudis han confirmat l'eficàcia d'aquesta estratègia a partir del cinquè dia^{2,3,13–16}. La DES és tan eficaç com els esquemes convencionals de 10–14 dies amb equinocandines, fins i tot en espècies menys freqüents de *Candida*. L'abordatge inicial intensiu amb equinocandines seguit de fluconazol optimitza la prescripció, limita resistències i redueix costos sanitaris^{2,3,13,14,17,18}.

Tot i això, les evidències clíniques sobre el benefici de la DES són limitades, ja que la majoria d'estudis se centren en l'impacte econòmic i cap metaanàlisi ha avaluat de manera integral la seva utilitat clínica. Aquesta revisió sistemàtica i metaanàlisi té per objectiu avaluar l'efecte de la DES en la curació clínica i microbiològica, la supervivència al cap de 30 dies i l'estada hospitalària, en comparació amb la teràpia convencional amb equinocandines (no DES).

MÈTODES

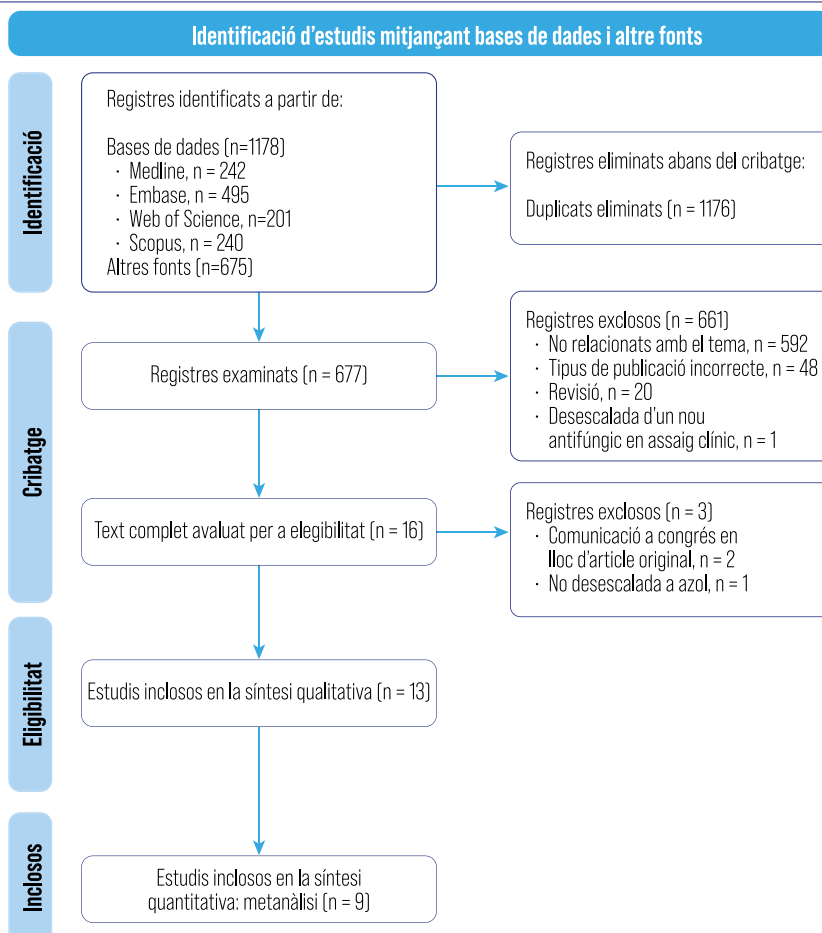
Mètodes

El protocol d'aquesta revisió sistemàtica es va elaborar seguint les directrius PRISMA-P¹⁹, i la revisió i la redacció es van dur a terme d'acord amb PRISMA. L'estudi està registrat a PROSPERO (CRD42023475486)²⁰.

Estratègia de cerca i criteris de selecció

Es va realitzar una cerca sistemà-

Figura 1. Diagrama de flux PRISMA del procés de cerca bibliogràfica i selecció d'estudis.



tica a MEDLINE (PubMed), Embase, Web of Science i Scopus fins al 30 de setembre de 2023, amb els termes: “Step-down” OR “De-escalation” AND “Antifungal” OR “Echinocandin” OR “Azole” en humans. Es va completar amb literatura grisa (Teseo, Lilacs, Google Scholar, Clinicaltrials.gov) i amb les referències dels estudis identificats.

Es van incloure-hi estudis observacionals o assaigs clínics en pacients hospitalitzats que descrivissin la DES d'equinocandines a azoles i informes sin sobre cap dels objectius: curació clínica, curació microbiològica al final del tractament, supervivència al cap de 30 dies o durada de l'estada hospitalària, admetent articles en anglès, castellà, francès i alemany. Es van excloure-hi estudis sense grup control, revisions/metaanàlisis, i aquells amb DES més enllà de 7 dies d'inici del tractament.

Cribratge, extracció i qualitat

Dos investigadors van revisar títols i resums, i les discrepàncies es van resoldre per consens o amb un tercer revisor. Es van extreure dades sobre: autor, any, disseny, població (pacients crítics/no crítics), dades demogràfiques, escala de gravetat (APACHE II, SOFA, SAPS II), anti-fúngic utilitzat, nombre de pacients (DES/no-DES), durada i dia de la DES, curació clínica i microbiològica, supervivència al cap de 30 dies i estada hospitalària/UCI. La qualitat es va avaluar amb l'eina ROBINS-I de Cochrane.

Anàlisi estadística

Es van calcular *odds ratios* (OR) per a curació clínica, microbiològica i supervivència al cap de 30 dies en grup DES i no-DES, usant models d'efectes fixos o aleatoris, amb cor-

reccions de continuïtat quan hi havia valors zero. L'heterogeneïtat es va avaluar amb I^2 i τ^2 ($I^2 > 50\%$ = heterogeneïtat significativa)²¹ i mitjançant gràfics de Galbraith. Es van explorar fonts d'heterogeneïtat (qualitat, tipus d'estudi, azole utilitzat, tipus de pacients) i es van fer anàlisis de sensibilitat i meta-regressió (edat, gènere, població, gravetat, dia de DES). El biaix de publicació es va analitzar amb *funnel plot* i els tests de Begg i Egger²². Les anàlisis es van dur a terme amb Stata/BE 17.0 (College Station, TX, EUA).

RESULTATS

Cerca bibliogràfica

Es van identificar 1178 articles: PubMed (n = 242), Embase (n = 495), Web of Science (n = 201), Scopus (n = 240) i literatura grisa/referències (n = 675). Després d'eliminar duplicats,

Taula 1. Característiques dels estudis seleccionats inclosos en la metaanàlisi.

Autor [ref]	Període d'inclusió	Disseny de l'estudi	Tipus de població	Echinocandina utilitzada	Dosi d'equinocandina	Azole utilitzat	Dosi d'azole	n grup DE	n grup No DES	N total	Dia de desescalada
Bailey S, <i>et al</i> ^a	2012-2013	Estudi de cohort	Pacients crítics	ND	ND	Fluconazol	800-400mg/24h	142	505	647	5
Bal A.M, <i>et al</i> ^a	2011-2013	Estudi de cohort	Pacients crítics i no crítics	Caspofungina Micafungina	(C) DC: 70mg DM:35-70mg/24h (M) 100mg/24h	Fluconazol Voriconazol	(F) 800-200mg/24h (V LV) DC: 6mg/kg/12h DM:4mg/kg/12h (V V.O) DC: 400mg/12h DM:200mg/12h	19	7	26	4,6
Garnacho-Montero J, <i>et al</i> ^b	2011-2016	Estudi de casos i controls	Pacients crítics	Anidulafungina Caspofungina Micafungina	(A) DC: 200mg DM:100mg/24h (C) DC: 70mg DM: 35-70mg/24h (M) 100mg/24h	Fluconazol	(F) DC:800mg DM:400mg/24h	44	75	119	5
Jaffal K, <i>et al</i> ^a	2012-2013	Estudi de casos i controls	Pacients crítics	Caspofungina	ND	Fluconazol Voriconazol	ND	38	152	190	5
Moreno-Garcia E, <i>et al</i> ^b	2007-2016	Estudi de casos i controls	Pacients crítics i no crítics	ND	ND	Fluconazol	ND	54	181	235	5
Nucci M, <i>et al</i> ^c	2008-2009	Assaig clínic	Pacients crítics	Anidulafungina	(A) DC: 200mg DM:100mg/24h	Voriconazol	(V) DC: 400mg/12h DM:100-200mg/12h	14	30	44	6
Spec A, <i>et al</i> ^c	2015-2016	Assaig clínic	Pacients crítics	Micafungina	100mg/24h	Fluconazol	DC: 800mg DM:400mg/24h	7	1	8	6,5
Van Der Geest P.J, <i>et al</i> ^d	2010-2014	Estudi de casos i controls	Pacients crítics	Anidulafungina	(A) DC: 200mg DM:100mg/24h	Fluconazol	DC: 800mg DM:400mg/24h	32	24	56	5
Vázquez J, <i>et al</i> ^b	2007-2010	Assaig clínic	Pacients crítics	Anidulafungina	(A) DC: 200mg DM:100mg/24h	Fluconazol Voriconazol	(F) 400mg/24h (V) 200mg/12h	102	148	250	5

Abreviatures: A: Anidulafungina; C: Caspofungina; DES: Grup de desescalada; DC: Dosi de càrrega; DM: Dosi de manteniment; F: Fluconazole; M: Micafungina; ND: Sense dades; No DES: Grup sense desescalada; V: Voriconazole.

es van revisar 677 estudis; 16 van ser elegibles per lectura completa, 13 es van incloure en la síntesi qualitativa i 9 a la metaanàlisi (Figura 1).

Característiques dels estudis

Es van incloure nou estudis (tres assaigs clínics, dues cohorts i quatre casos-controls), realitzats entre 2007–2016 en diferents països, amb un total de 1575 pacients. El més gran va incloure 647 pacients i el més petit 8. La DES es va aplicar en el 43% dels pacients, habitualment menys freqüent que el grup no-DES. Els antifúngics inicials més utilitzats van ser: anidulafungina (n = 4)^{13–16}, micafungina (n = 3)^{2,16,23} i caspofun-

gina (n = 3)^{2,16,24}; dos estudis no especificaven el fàrmac^{3,6}. La desescalada va ser cap a fluconazol en cinc estudis^{3,6,14,16,23}, a voriconazol en un¹⁵ i a qualsevol azole en tres^{2,13,24}. El dia mitjà de DES va ser 5,2 (4,6–6,5). (Taula 1)

La candidèmia i la candidiasi invasiva van ser els diagnòstics principals, amb *C. albicans* com a espècie més freqüent, seguida de *C. glabrata*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. La mitjana d'edat va ser de 58,7 anys i el 55,7% eren homes. Set estudis inclouen només pacients crítics^{6,13,14,16,23,24} i dos, pacients crítics i no crítics^{2,3}. Les puntuacions de gravetat mostren tendència a ser més altes al grup

no-DES (APACHE II: 16,3 vs. 13,9; SOFA: 9 vs. 8,3; SAPS II: 50,5 vs. 48,9). (Taula 2)

Avaluació de qualitat

Cinc estudis es van classificar com a risc moderat i quatre com a risc greu de biaix (ROBINS-I). Els principals biaixos van ser en la selecció de participants i mesura d'outcomes. No es van rebutjar estudis per qualitat insuficient. No es va evidenciar biaix de publicació per curació clínica ni microbiològica (tests de Begg i Egger > 0,2). Per a la supervivència al cap de 30 dies, l'*funnel plot* i l'Egger van mostrar asimetria significativa (p = 0,03), però el Begg no (p = 0,26).

Taula 2. Dades demogràfiques i característiques principals dels estudis seleccionats inclosos en la metaanàlisi.

Autor [ref]	Grupo No DES				Grupo DES				
	Diagnòstic dels pacients	%Homes	Edat mitjana	Escala de gravetat (Valor)	Espècies aïllades (%)	%Homes	Edat mitjana	Escala de gravetat (Valor)	Espècies aïllades (%)
Bailly S, <i>et al</i> ⁶	C, CI, Candidiasi profunda, Infecció intraabdominal complicada	63,8	63,7	SOFA (8) SAPS II (47)	<i>C. albicans</i> (59,0) <i>C. glabrata</i> (21,2) <i>C. parapsilosis</i> (6,8) <i>C. tropicalis</i> (4,5) <i>C. krusei</i> (4,1) Altres espècies (4,5)	63,4	61,2	SOFA (8) SAPS II (48,7)	<i>C. albicans</i> (82,7) <i>C. glabrata</i> (8,0) <i>C. parapsilosis</i> (1,3) <i>C. tropicalis</i> (4,0) <i>C. krusei</i> (0) Altres espècies (4,0)
Bal A.M, <i>et al</i> ⁶	C	ND	ND	NA	ND	ND	ND	NA	<i>C. albicans</i> (35,0) <i>C. glabrata</i> (35,0) <i>C. parapsilosis</i> (15,0) Other types (15)
Garnacho-Montero J, <i>et al</i> ²³	C	44	59	SOFA (9)	<i>C. albicans</i> (40,0) <i>C. glabrata</i> (28,0) <i>C. parapsilosis</i> (16,.) <i>C. tropicalis</i> (10,7) <i>C. krusei</i> (4,0) >2 <i>Candida</i> espècies (1,3)	30,1	59	SOFA (7)	<i>C. albicans</i> (52,3) <i>C. glabrata</i> (6,8) <i>C. parapsilosis</i> (27,3) <i>C. tropicalis</i> (9,1) <i>C. krusei</i> (0) >2 <i>Candida</i> espècies (4,5)
Jaffal K, <i>et al</i> ⁴	CI	64	63	SAPS II (54)	ND	79	63	SAPS II (49)	ND
Moreno-García E, <i>et al</i> ⁶	C	55,8	62,2	NA	<i>C. albicans</i> (50,3) <i>C. glabrata</i> (9,9) <i>C. parapsilosis</i> (22,1) <i>C. tropicalis</i> (14,9) Altres espècies (2,8)	66,7	65,5	NA	<i>C. albicans</i> (35,1) <i>C. glabrata</i> (0) <i>C. parapsilosis</i> (40,4) <i>C. tropicalis</i> (21,1) Altres espècies (3,5)
Nucci M, <i>et al</i> ⁶	C, CI, otros	36,7	53,5	APACHE II (16)	<i>C. albicans</i> (38,5) <i>C. glabrata</i> (7,7) <i>C. parapsilosis</i> (12,8) <i>C. tropicalis</i> (17,9) <i>C. krusei</i> (7,7) Altres espècies (15,4)	50,0	46	APACHE II (12)	<i>C. albicans</i> (40) <i>C. glabrata</i> (0) <i>C. parapsilosis</i> (6,7) <i>C. tropicalis</i> (20,0) <i>C. krusei</i> (0) Altres espècies (33,3)
Spec A, <i>et al</i> ²³	C, CI	NA*	54,5*	APACHE II (6)*	ND	50	54,5*	APACHE II (6)*	ND
Van Der Geest P.J, <i>et al</i> ⁴	C, CI	62,5	65	APACHE II (28) SOFA (10)	ND	62,5	59	APACHE II (25) SOFA (10)	ND
Vazquez J, <i>et al</i> ³	C,	55,4	56,4	APACHE II (15,3)	<i>C. albicans</i> (42,0) <i>C. glabrata</i> (28,0) <i>C. parapsilosis</i> (13,4) <i>C. tropicalis</i> (10,2) <i>C. krusei</i> (4,5) Altres espècies (1,9)	52	53,9	APACHE II (12,7)	<i>C. albicans</i> (43,0) <i>C. glabrata</i> (18,7) <i>C. parapsilosis</i> (18,7) <i>C. tropicalis</i> (10,3) <i>C. krusei</i> (3,7) Altres espècies (5,6)

Abreviatures: C: Candidèmia; DES: Grup de desescalada; CI: Candidiasi invasiva; ND: Sense dades; No DES: Grup sense desescalada. NA: No aplicable perquè inclou pacients crítics i no crítics; NA*: No aplicable perquè només hi ha un pacient.
*Edat mitjana especificada per al total de pacients, no específicament per a cada grup.

Resultats clínics de la desescalada

Els diagrames de bosc per als diferents resultats es mostren a la Figura 2. La curació clínica (avaluada a 5 estudis pel model d'efectes fixos) no va mostrar diferències significatives entre grups (OR = 1,29; IC95%: 0,88–1,88; $I^2 = 0\%$), tot i que l'OR afavoria la DES. La curació microbiològica (5 estudis) tampoc va ser significativa (OR = 1,62; IC95%: 0,71–3,71; $I^2 = 0\%$), també en direcció favorable a DES. La supervivència al cap de 30 dies (7 estudis, model d'efectes aleatoris) sí que va mostrar benefici (OR = 2,17; IC95%: 1,09–4,32; $I^2 = 68,3\%$). L'OR per a la curació clínica, la curació microbiològica i la supervivència al cap de 30 dies de cada estudi inclòs es resumeix a la Taula 3.

Les anàlisis de subgrups van indicar que els estudis amb risc greu de biaix sobreestimaven l'efecte (OR = 3,44; IC95%: 1,04–11,41). La DES només a fluconazole mostrava menor efecte (OR = 1,72; IC95%: 0,70–4,25) que la DES a altres azoles. Els estudis exclusivament en crítics mostraven millor supervivència (OR = 2,51; IC95%: 1,00–6,28) que els mixtos (OR = 1,55; IC95%:

0,55–4,41). La meta-regressió no va identificar variables associades i l'anàlisi de sensibilitat no va modificar els resultats.

Durada del tractament i estada

Vuit estudis van informar la durada del tractament; en quatre va ser menor al grup DES^{6,13,16,24}, però altres no van confirmar aquesta tendència. L'estada hospitalària només es va reportar a Moreno-García et al.³ (19,5 dies vs. 20; $p = 0,947$). L'estada a UCI va ser més curta en DES a Bailly et al.⁶ (14 vs. 19 dies; $p < 0,01$), però no a Van Der Geest et al.¹⁴.

DISCUSSIÓ

La incidència creixent de les infeccions fúngiques obliga a optimitzar les estratègies terapèutiques disponibles. La DES, promoguda per societats científiques com la IDSA i la ESCMID, s'associa amb beneficis clínics i econòmics^{5,11}. En aquesta revisió sistemàtica i metaanàlisi, que inclou nou estudis publicats entre 2007 i 2016 amb un total de 1575 pacients, es van comparar els resultats clínics i microbiològics entre pacients sotmesos a DES i aquells que van mantenir tractament amb equinocandines (no DES).

Els resultats mostren que la DES s'associa amb una millora significativa en la supervivència al cap de 30 dies (OR = 2,17; IC95%: 1,09–4,32). Tot i que les taxes de curació clínica i microbiològica van tendir a ser superiors en el grup DES, aquestes no van assolir significació estadística. Aquest patró suggereix que els beneficis de la DES poden ser més evidents a mitjà termini (30 dies) que no al moment de finalitzar el tractament antifúngic. Tant les equinocandines (activitat fungicida) com els azoles (activitat fungistàtica) són altament efectius¹, però la DES ofereix l'avantatge addicional d'una supervivència superior.

Les anàlisis per subgrups indiquen que el benefici de la DES és més notable en pacients crítics (OR = 2,51; IC95%: 1,00–6,28), i en estudis que permetien desescalar a voriconazol, atès que aquest antifúngic conserva activitat contra espècies resistents a azolefluconazole²⁶. No obstant això, la definició de DES no va ser homogènia entre els estudis: alguns consideraven únicament el pas d'equinocandina a azolefluconazol^{3,14,16,23}, mentre que d'altres permetien també azolevoriconazol^{2,13,15,24} o fins i tot la

Taula 3. Resultats de la metaanàlisi per als resultats avaluats.

Autor [ref]	Equinocandina utilitzada	Azole utilitzat	Durada del tractament grup No DES en dies (rang)	Durada del tractament grup DES en dies (rang)	OR curació clínica (IC 95%)	OR curació microbiològica (IC 95%)	OR supervivència (IC 95%)
Bailly S, <i>et al</i> ⁶	ND	Fluconazole	14 (8–21)	12 (5–16)	1,34 (0,88–2,03)	2,56 (0,32–20,37)	0,83 (0,55–1,26)
Bal A.M, <i>et al</i> ⁶	Caspofungina Micafungina	Fluconazole Voriconazole	20 (14–26)*	20 (14–26)*	ND	ND	2,8 (0,50–15,66)
Garnacho-Montero J, <i>et al</i> ²⁵	Anidulafungina Caspofungina Micafungina	Fluconazole	17 (14–23)	16 (11–20)	ND	ND	6,13 (2,17–17,28)
Jaffal K, <i>et al</i> ⁴	Caspofungina	Fluconazole Voriconazole	13 (7–25)	6 (5–18)	ND	ND	1,88 (0,83–4,26)
Moreno-García E, <i>et al</i> ³	ND	Fluconazole	ND	ND	ND	ND	11 (0,30–4,09)
Nucci M, <i>et al</i> ⁵	Anidulafungina	Voriconazole	14 (2–25)	16 (4–28)	11,0 (0,55–219,12)	2,79 (0,10–74,63)	19,5 (2,25–169,28)
Spec A, <i>et al</i> ²³	Micafungina	Fluconazole	14 (3–27)*	14 (3–27)*	0,73 (0,02–25,09)	1,44 (0,04–56,1)	ND
Van Der Geest P.J, <i>et al</i> ⁴	Anidulafungina	Fluconazole	14 (5–23)	19 (2–36)	0,30 (0,03–2,92)	1,14 (0,3–4,29)	1,91 (0,65–5,64)
Vázquez J, <i>et al</i> ⁶	Anidulafungina	Fluconazole Voriconazole	14,3 (3,3–33,2)	14 (5–56)	1,06 (0,34–3,29)	1,81 (0,44–7,47)	ND

Abreviatures: CI: Interval de confiança; DES: Grup de desescalada; ND: Sense dades; No DES: Grup sense desescalada.
*No s'ha diferenciat la durada per a cada grup (DES i no-DES).

interrupció precoç del tractament si la infecció no es confirmava^{6,24}. Aquesta heterogeneïtat metodològica podria haver introduït un cert biaix en els resultats globals.

En pacients crítics, la DES sembla una estratègia aplicable i segura, sempre que hi hagi estabilitat clínica i aclariment de la candidèmia en els hemocultius de control. Les espècies implicades també condicionen el valor de la DES: la

presència més gran de *C. glabrata* o *C. krusei* en els grups no DES limita la utilitat de la DES cap a fluconazol, donada la seva menor sensibilitat intrínseca o resistència a azoles²⁷⁻²⁹. En aquests casos, la decisió hauria de basar-se en estudis de sensibilitat antifúngica i en l'epidemiologia local.

Un dels principals avantatges de la DES és la reducció de l'exposició innecessària a equinocandines, la qual dis-

minueix la pressió selectiva i, per tant, el risc d'aparició de resistències associades a mutacions *FKS*, que poden emergir després d'uns set dies de tractament^{1,30}. A més, la via oral amb azoles redueix la necessitat de catèters intravenosos, facilita l'alta hospitalària precoç, té millor perfil de tolerabilitat i disminueix el cost del tractament^{2,3,13,18}.

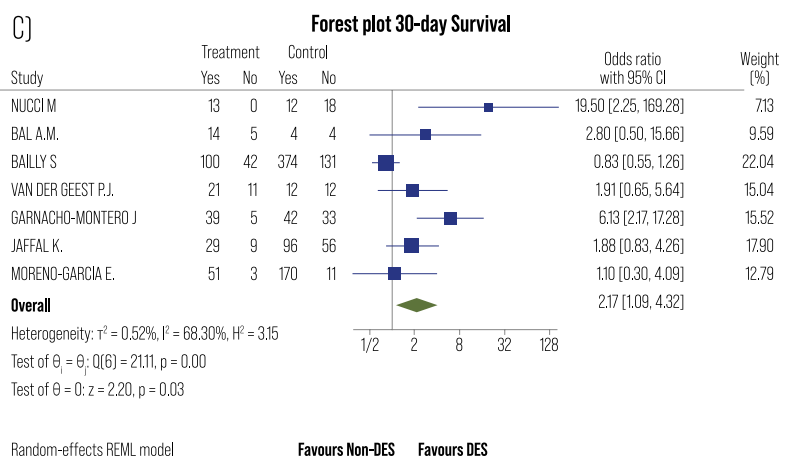
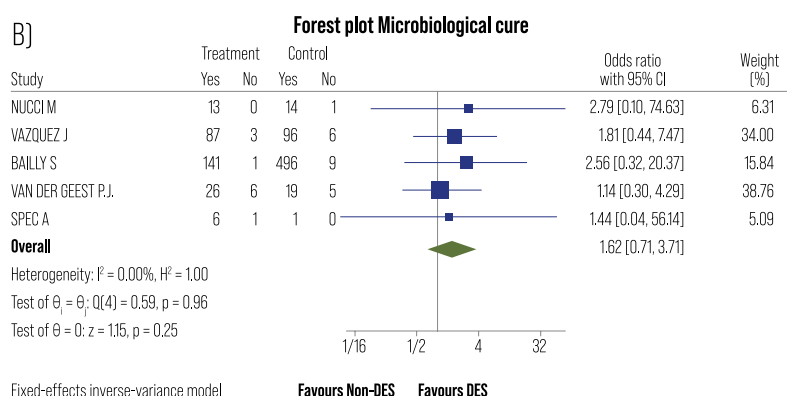
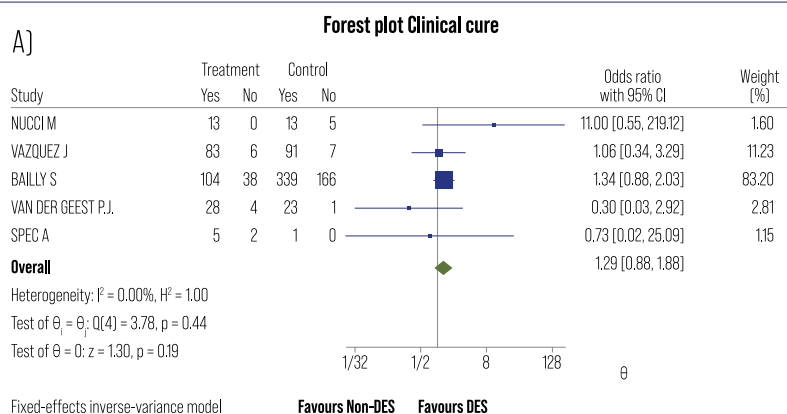
Malgrat aquests resultats favorables, la present revisió també té limitacions: nombre reduït d'estudis (n=9), inclusió de dissenys observacionals amb risc moderat o alt de biaix segons Robins-I, heterogeneïtat en les definicions i en les poblacions incloses, i possible risc de biaix de publicació en els resultats de supervivència al cap de 30 dies. A més, hi ha escassa evidència sobre l'impacte real de la DES en l'estada hospitalària i a l'UCI, amb resultats discordants entre estudis^{3,6,14}.

En conjunt, aquesta metaanàlisi confirma que la DES és una estratègia segura i potencialment beneficiosa, especialment en pacients crítics i quan es disposa d'un aïllat sensible a fluconazol. Les dades actuals donen suport a les recomanacions de l'IDSA¹¹ i l'ESCMID⁵, però assenyalen també la necessitat urgent de nous assaigs clínics aleatoritzats que avaluin amb més robustesa l'impacte clínic i econòmic de la DES en diferents poblacions de pacients.

CONCLUSIÓ

En conjunt, aquest estudi amplia la nostra comprensió del tractament antifúngic en les infeccions per *Candida*. Els resultats clínics de la DES precoç (~5 dies) d'equinocandines a azols, mostren que és una estratègia segura que es pot implementar en pacients clínicament estables amb aïllats sensibles als azols. Els pacients sotmesos a DES no van presentar una mortalitat superior i es va observar una tendència cap a més curació clínica i microbiològica. ■

Figura 2. Diagrama de bosc de l'efecte de la desescalada versus no desescalada sobre la curació clínica (A); la curació microbiològica (B); i la mortalitat al cap de 30 dies (C). La mida de les caixes és proporcional al pes de cada estudi en l'anàlisi. Els rombes oberts representen la ràtio de risc combinada per als resultats globals.



Abreviatures: CI: Interval de confiança.

Bibliografia

1. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(7):1569-1585. doi:10.1093/jac/dkad139
2. Bal AM, Shankland GS, Scott G, Imtiaz T, Macaulay R, McGill M. Antifungal step-down therapy based on hospital intravenous to oral switch policy and susceptibility testing in adult patients with candidaemia: A single centre experience. *Int J Clin Pract.* 2014;68(1):20-27. doi:10.1111/ijcp.12231
3. Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Gariup G, et al. Early Stepdown from Echinocandin to Fluconazole Treatment in Candidemia: A Post Hoc Analysis of Three Cohort Studies. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab250. doi:10.1093/ofid/ofab250
4. Raad I, Hachem R, Dib RW, et al. Timing for Step-Down Therapy of Candidemia in Non-Neutropenic Patients: An International Multi-Center Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021031. doi:10.4084/MJHID.2021.031
5. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL. 7):19-37. doi:10.1111/1469-0691.12039
6. Bailly S, Leroy O, Montravers P, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AMAR-CAND2 study data. *Intensive Care Med.* 2015;41(11):1931-1940. doi:10.1007/s00134-015-4053-1
7. Giacobbe DR, Esteves P, Bruzzi P, et al. Initial serum (1,3)- β -d-glucan as a predictor of mortality in proven candidaemia: findings from a retrospective study in two teaching hospitals in Italy and Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):954e9-17. doi:10.1016/j.cmi.2015.06.002
8. Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive Candida infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 6):11-18. doi:10.1111/1469-0691.12622
9. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):1981-1989. doi:10.1093/cid/ciy827
10. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: A multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis.* 2011;11:261. doi:10.1186/1471-2334-11-261
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2015;62(4):e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933
12. Lin J, Zhou M, Chen J, Zhang L, Lu M, Liu Z. De-escalation from Echinocandins to Azole Treatment in Critically Ill Patients with Candidemia. *Int J Infect Dis.* 2022;121:69-74. doi:10.1016/j.ijid.2022.04.044
13. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azol therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: Results from an open-label trial. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):97. doi:10.1186/1471-2334-14-97
14. Van Der Geest PJ, Rijnders BJA, Vonk AG, Groeneveld ABJ. Echinocandin to fluconazol step-down therapy in critically ill patients with invasive, susceptible *Candida albicans* infections. *Mycoses.* 2016;59(3):179-185. doi:10.1111/myc.12450
15. Nucci M, Colombo AL, Petti M, et al. An open-label study of anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in Latin America. *Mycoses.* 2014;57(1):12-18. doi:10.1111/myc.12094
16. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piapón M, García-Cabrera E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(6):338-343. doi:10.1016/j.eimc.2012.02.011
17. Van Engen A, Casamayor M, Kim S, Watt M, Odeyemi I. "De-escalation" strategy using micafungin for the treatment of systemic Candida infections: Budget impact in France and Germany. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:763-774. doi:10.2147/CEOR.S141548
18. Chen D, Wan X, Kruger E, et al. Cost-effectiveness of de-escalation from micafungin versus escalation from fluconazole for invasive candidiasis in China. *J Med Econ.* 2018;21(3):301-307. doi:10.1080/13696998.2017.1417312
19. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647. doi:10.1136/bmj.g7647
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
21. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
22. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics.* 2018;74(3):785-794. doi:10.1111/biom.12817
23. Spec A, Pullman J, Thompson GR, et al. MSG-10: A Phase 2 study of oral ibrexafungerp (SCY-078) following initial echinocandin therapy in non-neutropenic patients with invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(10):3056-3062. doi:10.1093/jac/dkz277
24. Jaffal K, Poissy J, Rouze A, et al. De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive *Candida* infection: Incidence, associated factors, and safety. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):49. doi:10.1186/s13613-018-0392-8
25. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cantón-Bulnes L, et al. Initial antifungal strategy reduces mortality in critically ill patients with candidemia: A propensity score-adjusted analysis of a multicenter study. *Crit Care Med.* 2018;46(3):384-393. doi:10.1097/CCM.0000000000002867
26. Chen SCA, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust.* 2007;187(7):404-409. doi:10.5694/j.1326-5377.2007.tb01313.x
27. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):792-798. doi:10.1016/j.cmi.2019.03.028
28. Martínez-Herrera E, Frías-De-león MG, Hernández-Castro R, et al. Antifungal resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* in ibero-america. *J Fungi (Basel).* 2021;8(1):14. doi:10.3390/jof8010014
29. amiu AT, Albertyn J, Sebolai OM, Pohl CH. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. *Med Mycol.* 2021;59(1):14-30. doi:10.1093/mmy/myaa031
30. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013;56(12):1724-1732. doi:10.1093/cid/cit136

Millora de les propietats mecàniques d'hidrogels injectables pel tractament de l'osteoartritis

RESUM

El cartílag és un teixit connectiu essencial per al correcte funcionament de les articulacions, gràcies a la seva estructura flexible i al seu baix coeficient de fregament, que permet un moviment suau i sense fricció. Aquesta combinació d'elasticitat i resistència fa possible suportar i distribuir les càrregues mecàniques que es generen durant l'activitat diària. Tanmateix, amb el pas del temps i la repetició constant d'aquestes càrregues, el cartílag pot patir fatiga i deteriorament, agreujat per la seva limitada capacitat de regeneració a causa de la manca de vascularització. Aquest procés pot desembocar en patologies com l'artrosi, una malaltia degenerativa que afecta milions de persones arreu del món i que es manifesta amb dolor crònic i pèrdua de mobilitat.

Tot i els tractaments actuals, com els empelts o les artroscòpies, la reparació efectiva del cartílag continua sent tot un repte. En aquest context, els hidrogels injectables emergeixen com una alternativa prometedora. Aquests materials, formats per xarxes polimèriques tridimensionals amb un alt contingut aquós, ofereixen excel·lents propietats de biocompatibilitat i adaptabilitat. Aquest treball explora la millora de les propietats mecàniques d'hidrogels mitjançant la incorporació de nanopartícules cerà-

miques, amb l'objectiu d'avançar cap a teràpies més efectives, menys invasives i més econòmiques per a la regeneració del cartílag.

INTRODUCCIÓ

L'osteoartritis (OA) és una malaltia degenerativa que afecta el cartílag articular i es caracteritza per una pèrdua progressiva de mobilitat, fins a arribar al seu trencament. Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS)¹, l'any 2019 aproximadament 528 milions de persones arreu al món vivien amb artrosi. **Més concretament, l'artrosi simptomàtica de genoll afecta aproximadament un 13% de les dones i un 10% dels homes majors de 60 anys², essent la primera causa d'invalidesa permanent en l'estat espanyol i, repercutint segons la Fundació Internacional de l'Osteoartritis (OAFI), en fins a 4.738 milions d'euros de cost mitjà pel sistema sanitari.** Diversos factors de risc contribueixen al seu desenvolupament, destacant l'edat avançada, antecedents de lesions articulars, la predisposició genètica o inclús l'obesitat o el sexe femení.

Aquesta patologia, que afecta milions de persones arreu del món i encara no gaudeix d'un tractament eficaç, representa un repte clínic significatiu per la seva difícil regeneració, degut principalment a l'absència de

Portús Clapera, Marc

Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), Institut Químic de Sarrià (IQS), Universitat Ramon Llull (URL), Blanquerna Facultat de Ciències de la Salut, Universitat Ramon Llull (URL).

Núria Oliva Jorge

Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), Institut Químic de Sarrià (IQS), Universitat Ramon Llull (URL).

Harrison Moon

Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), Institut Químic de Sarrià (IQS), Universitat Ramon Llull (URL).

Paraules clau:

Hidrogels
Osteoartritis
Reometria
Derivats Calci
Medicina Translacional

vascularització del cartílag. Els tractaments convencionals, sovint invasius i poc eficaços a llarg termini, han incentivat la recerca de noves alternatives terapèutiques.

Els hidrogels són materials amb textura gelatinosa caracteritzats per una xarxa tridimensional (3D) de polímers entrecreuats, capaços de retenir elevats volums d'aigua i de presentar inflament a causa dels seus grups hidrofílics (-NH₂, -COOH, -OH, entre altres)³. Les seves propietats de biodegradabilitat i biocompatibilitat, juntament amb una versatilitat mecànica destacable, permeten la seva aplicació en múltiples camps, incloent-hi l'agricultura, la indústria alimentària i la medicina, amb aplicacions específiques en alliberament controlat de fàrmacs, enginyeria de teixits i medicina regenerativa.

Taula 1: Avaluació del caràcter viscoelàstic dels hidrogels mitjançant el càlcul de l'índex de transició de flux per als grups control, Ca(NO₃)₂, TCP (fosfat tricàlcic) i HA (hidroxiapatita).

VISCOELASTIC CHARACTER			
SAMPLE	Yield point (τ _y)	Flow point (τ _f)	Flow transition (τ _y /τ _f)
Control 1	41545	7498	0.18
Control 2	46217	8657	0.19
Control 3	45339	8957	0.20
Ca HIGH 1	15350	1802	0.12
Ca HIGH 2	52701	7316	0.14
Ca HIGH 3	44199	6013	0.14
Ca LOW 1	22116	2829	0.13
Ca LOW 2	11306	3026	0.27
Ca LOW 3	18321	2632	0.14
TCP LOW 1	65590	4506	0.07
TCP LOW 2	77691	6251	0.08
TCP LOW 3	68263	6336	0.09
TCP HIGH 1	50521	9643	0.19
TCP HIGH 2	55476	9848	0.18
TCP HIGH 3	50894	9549	0.19
HA LOW 1	84899	21034	0.25
HA LOW 2	113275	30557	0.27
HA LOW 3	100328	26024	0.26
HA HIGH 1	78327	18477	0.24
HA HIGH 2	80531	18040	0.22

El terme "hidrogel" es va introduir per primera vegada pels voltants del 1900 per descriure gels col·loïdals d'origen inorgànic, mentre que la seva conceptualització moderna es deu a Wichterle i Lim (1960), que van utilitzar gels de *poly(2-hidroxiethyl methacrylate)* (pHEMA) com a lents de contacte suaus⁴. Després d'aquest descobriment inicial, la comunitat científica va augmentar notablement l'interès pels hidrogels, incrementant el nombre d'estudis orientats a avaluar la seva aplicabilitat i efectivitat en el tractament de patologies.

En aquest context, els hidrogels injectables han emergit com a una estratègia prometedora per a la regeneració del cartílag. Aquests biomaterials, formats per xarxes tridimensionals de polímers altament hidratats, ofereixen una excel·lent biocompatibilitat, biodegradabilitat i propietats mecàniques modulables. L'estudi que es presenta té com a objectiu principal la millora de les propietats mecàniques d'hidrogels formats per sulfat de condroitina oxidat (oxCS) i polietilenglicol hidrazida (PEG-Hz), mitjançant la incorporació de nanopartícules -hidroxiapatita (HA) i fosfat tri càlcic (TCP) i l'ús de sals com Ca(NO₃)₂ per avaluar-ne la influència en la formació i resistència estructural dels hidrogels.

EXPERIMENTAL

Material

Sulfat de condroitina (Toronto Research Chemicals, TRC). Polietilenglicol Hidrazida (JenKem Technology). Periodat sòdic (Fisher Chemicals). Nitrat de calci tetrahidratat (Scharlau). Nanopartícules líquides de tri calci fosfat de 20–50 nm en concentració del 5–10 % p/v (ThermoFisher Scientific). Nanopartícules sòlides d'hidroxiapatita de <200 nm (Sigma Aldrich).

Mètodes

Anàlisi Mecànica Dinàmica (DMA)

L'artrosi simptomàtica de genoll afecta un 13% de les dones i un 10% dels homes majors de 60 anys, essent la primera causa d'invalidesa permanent en l'estat espanyol i, repercutint en fins a 4.738 milions d'euros de cost mitjà pel sistema sanitari.

L'anàlisi mecànica dinàmica o *dynamic mechanical analysis* (DMA) és una tècnica de caracterització àmpliament utilitzada per avaluar les propietats d'un material sota la influència de diferents paràmetres, com la temperatura, el temps, la freqüència, l'atmosfera o l'estrès aplicat. Aquesta tècnica aplica una força oscil·latòria a la mostra a una freqüència determinada i registra els canvis en les propietats viscoelàstiques, com la rigidesa i la capacitat de dissipació d'energia.

En aquest estudi, el DMA es va utilitzar per avaluar la resposta mecànica a compressió dels diferents hidrogels. Abans de col·locar les mostres a l'equip, es va mesurar el diàmetre de cada hidrogel amb un peu de rei, mentre que l'alçada es va determinar automàticament amb el mateix equip. Així doncs, les mostres obtingudes amb un diàmetre mitjà de 7,87 ± 0,1 mm i una alçada de 3 mm, es van sotmetre a compressió oscil·latòria a temperatura ambient (25 °C) amb una cel·la de càrrega de 100 N i una velocitat de compressió de 0,2 mm/min.

Mitjançant aquesta tècnica es van determinar tant l'estrès a fallida com el mòdul de compressió. L'estrès a fallida es va obtenir a partir de la corba tensió-deformació, prenent el valor de



tensió immediatament anterior a la caiguda significativa observada amb l'increment de deformació. Tanmateix, el mòdul de compressió es va calcular com el pendent de la regió lineal de la mateixa corba, considerant els valors de deformació entre el 0 i el 15 %, segons l'equació $E_c = \sigma_c / \epsilon_c$, on σ_c és l'estrès de compressió aplicat, ϵ_c és la deformació i E_c el mòdul de compressió; sent la deformació definida com l'alçada comprimida dividida per l'alçada original.

Reometria (RH)

La reometria és una tècnica d'avaluació que permet mesurar la deformació que pateix un material quan s'hi aplica una força de cisallament⁵. Mitjançant l'aplicació de la força sobre la mostra, es poden obtenir els valors de tensió-deformació, cosa que permet determinar el comportament viscoelàstic o la viscositat del material. La viscositat indica la resistència al flux i tendeix a disminuir amb l'increment de la temperatura i la disminució de la pressió⁶. D'altra banda, un material amb propietats viscoelàstiques presenta un retard en la resposta tensió-deformació després de l'aplicació de la càrrega, a causa de la seva deformació.

En aquest estudi, els hidrogels produïts es van avaluar emprant un reòmetre rotacional AR 2000ex (TA Instruments, EUA). Realitzant un *amplitude sweep*, una tècnica que consisteix a aplicar petites deformacions durant les mesures reològiques, es van obtenir dades sobre el mòdul d'emmagatzematge (G') i el mòdul de pèrdua (G'') dins de l'interval lineal viscoelàstic (LVE), és a dir, la regió en què l'estrès varia de manera proporcional a la deformació sense alterar l'estructura interna de la mostra⁷. Per determinar-ho, es van identificar aquells punts en què el mòdul d'emmagatzematge era un 5% inferior al punt de dada precedent. El valor mitjà

del mòdul d'emmagatzematge obtingut es va considerar com a equivalent al mòdul de cisallament, d'acord amb el que recull la literatura⁸.

D'altra banda, la comparació i l'avaluació del punt de fluència i del punt de flux al llarg d'un *amplitude sweep* constitueixen una metodologia habitual per comprendre el comportament físic dels gels. El punt de fluència o estrès de fluència (τ_f) correspon al valor de tensió de cisalla que marca el límit de la regió viscoelàstica. En canvi, el punt de flux o estrès de flux (τ_f) s'associa amb el punt d'intersecció entre el mòdul d'emmagatzematge i el mòdul de pèrdues ($G'=G''$), tal com es pot observar en la **Figura 1**. Així, a mesura que la tensió de cisalla augmenta, el comportament viscos passa a predominar ($G''>G'$) i la mostra comença a fluir⁸. Per tal de validar aquest comportament, finalment es va calcular l'índex de transició al flux (τ_f/τ_f).

Avaluació i selecció dels hidrogels candidats

En aquest projecte es van dur a terme tres experiments independents amb l'objectiu d'avaluar les propietats dels hidrogels i analitzar-ne les diferències. Més concretament, es va estudiar la formació d'hidrogels a partir d'oxCS i PEG combinats individualment amb $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, nanopartícules de TCP de 20-50 nm i nanopartícules

d'HA de mida inferior a 200 nm.

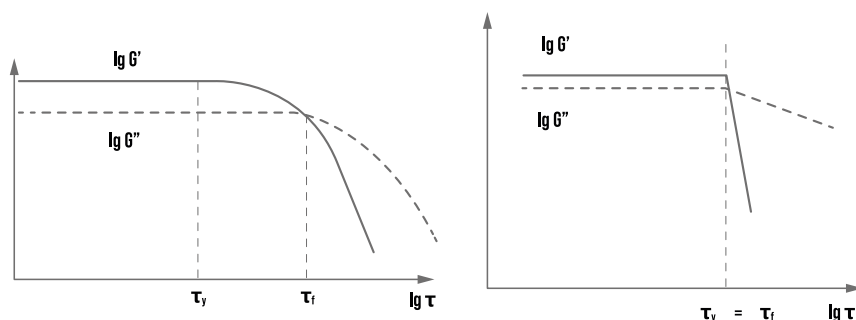
Per dur-ho a terme, cada hidrogel es va preparar barrejant 40 μL tant de PEG-Hz a una concentració de 350 mg/mL i 200 mg/mL d'oxCS, juntament amb 40 μL del component de derivat de calci corresponent a cada cas d'estudi.

Posteriorment, es va dur a terme un estudi qualitatiu per tal de seleccionar la concentració amb millors propietats per a cada experiment abans de sotmetre'ls a assaig al reòmetre i al DMA. Per a cada experiment, es va avaluar el temps de gelificació i la resistència a compressió de 3 formulacions en concentracions diferents: inicial (x), +25% i -25%.

Per assignar una concentració inicial (x), es van calcular els mols necessaris de calci per encreuar tots els àcids carboxílics de l'oxCS de 10 kDa, tenint en compte un monòmer amb un PM de 477,4 g/mol i la relació 2:1 amb els ions derivats del calci. A més, també es va contemplar i aplicar en els càlculs la diferència en la mida dels nanomaterials (nanopartícules) per comparar la mateixa quantitat de nanopartícules.

Basat en aquest estudi qualitatiu que va confirmar la formació d'hidrogels per a tots els components, es va decidir procedir amb una ampliació de l'escala dels volums. Així doncs, els hidrogels seleccionats de cada formulació es van reproduir emprant un

Figura 1. Representació esquemàtica de dos assaigs d'amplitude sweep. A l'esquerra, es mostra la regió de resposta viscoelàstica lineal (LVE) on $G' > G''$, indicativa d'una estructura predominantment sòlida o de tipus gel. A la dreta, el comportament esdevé dominantment viscos, ja que G'' supera G' , reflectint una transició cap a una resposta fluida. Imatge extreta d'Anton Paar.



motlle cilíndric de 8 mm de diàmetre i 3 mm de profunditat, causant en un volum total d'hidrogel de 150,80 μL . Per tal de garantir una metodologia consistent en tots els experiments i minimitzar possibles variacions humanes, es va emprar una doble xeringa de 2,5 mL (Adhesive Dispensing Ltd, Regne Unit) per homogeneïtzar els components en una proporció 1:1. Un cop injectada la solució al motlle, es va dipositar un cobreobjectes a la part superior per facilitar l'encreuament dels components, evitar l'evaporació i assegurar una formació uniforme de l'hidrogel.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

Viscoelasticitat i mòdul d'emmagatzematge

Abans d'iniciar l'avaluació dels resultats purament mecànics, es van valorar algunes dades relacionades amb les propietats físiques. Mitjançant una anàlisi d'amplitud o *amplitude sweep*, es van extreure el punt de fluència (τ_f) i el punt de flux (τ_f) a partir dels resultats de DMA i es van comparar entre les mostres (**Taula 1**). Pel que fa a τ_f , el valor obtingut representa l'esforç cisalla al límit de la regió LVE. En canvi, el (τ_f) va ser seleccionat automàticament pel programari TRIOS®, essent el punt exacte d'intersecció entre el mòdul d'emmagatzematge i el mòdul de pèrdua ($G' = G''$) mitjançant la tran-

sició de encreuament de mòduls, tal com es mostra a l'exemple del gràfic d'amplitud de Low HA1 il·lustrat a la **Figura 2**.

L'índex de transició de flux descriu la regió de temperatura en què un material viscoelàstic, com els hidrogels, passa d'un comportament predominantment sòlid a un comportament més aviat líquid. En aquest treball, totes les mostres es van sotmetre a proves a una temperatura constant predeterminada de 37 °C, considerant possibles aplicacions futures *in vivo*, tot i que la temperatura local pròxima al genoll és lleugerament inferior, aproximadament $31,9 \pm 1,6$ °C⁹. L'avaluació dels hidrogels injectables a temperatures superiors al seu rang fisiològic permet predir la seva capacitat de mantenir l'estructura sòlida en condicions extremes, com ara processos inflamatoris, freqüents en pacients amb osteoartritis.

A més, en contrast amb el comportament esperat, els gràfics obtinguts per totes les mostres avaluades en aquesta tesi van revelar certes diferències. En els gràfics teòrics d'hidrogels sense una doble xarxa polimèrica, tant el mòdul d'emmagatzematge com el de pèrdua disminueixen al final de la regió LVE. No obstant això, els resultats d'aquesta tesi van mostrar un comportament diferent pel que fa al mòdul de pèrdua, on es van observar comunament dos patrons distintius en

totes les gràfiques de les mostres.

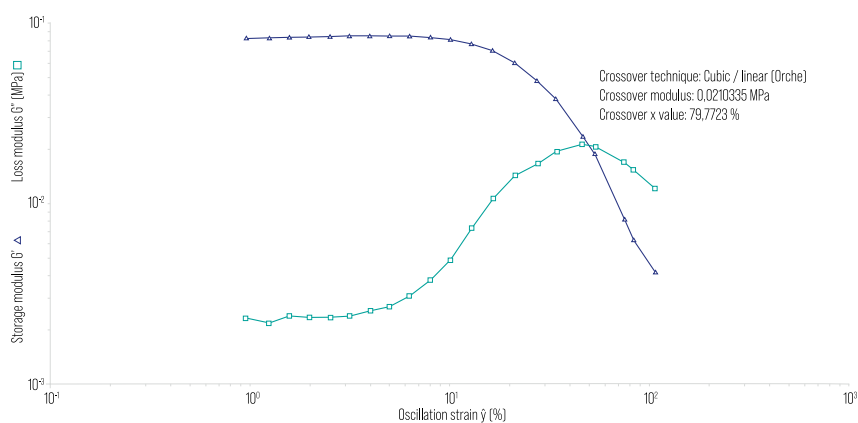
Observant la **Figura 2**, es pot concloure que a l'inici de la prova, els hidrogels formaven una estructura tridimensional força consistent. Un cop iniciada l'aplicació de pressió sobre la mostra, es va detectar una lleugera disminució de la resposta mecànica, atribuïble a la generació de microfractures inicials que van marcar l'inici del procés de degradació estructural. Tot i això, la part elàstica del material viscoelàstic encara predominava ($G' > G''$), indicant propietats més típiques d'un material sòlid o gel.

D'altra banda, a mesura que els microtrencaments avançaven i la deformació augmentava, apareixia una fissura macro que es propagava per tota la mostra fins a arribar al punt de encreuament ($G' = G''$), que habitualment coincidia amb el punt màxim de G'' , mostrant el predomini del comportament viscos. Un cop superat aquest punt i quan $G' < G''$, la corba descendia bruscament, indicant un estat fluid.

Segons la bibliografia, com més proper és el quocient entre el lliandar (τ_f) i el punt de flux (τ_f) a 1, major és la tendència de la mostra a una fractura. Per tant, com es demostra en aquest document, mentre les mostres de HA a baixa (*HA LOW*) i alta (*HA HIGH*) concentració van assolir valors més propers a 1 (0,26 i 0,23 respectivament), els hidrogels TCP a baixes concentracions (*TCP LOW*) van obtenir valors més propers a 0 (0,07), indicant més resistència a mantenir l'estat sòlid sense fluir a 37°C i, en última instància, un caràcter més elàstic que viscos.

A diferència del mòdul de pèrdua, la capacitat del material viscoelàstic d'emmagatzemar energia elàstica sense dissipar-la en forma de calor o fricció es pot descriure mitjançant el mòdul d'emmagatzematge. El G' reflecteix la seva rigidesa elàstica sota deformació cíclica o oscil·l tòria i, coneixent la seva estreta re-

Figura 2: Gràfic d'amplitud sweep d'HA1 a baixes concentracions (HA LOW 1).



lació amb l'elasticitat i el quocient de transició de flux, es podrien esperar resultats similars.

Observant els resultats del mòdul d'emmagatzematge (**Figura 3**), i centrant-se especialment en les imatges 3B i 3D, es fa evident que el valor més alt aconseguit va ser per l'HA LOW (96.967,70 ± 11.999 Pa), indicant una gran rigidesa i resistència a la deformació davant forces de cisallament oscil·latòries. Per contra, el valor més baix va ser obtingut pel Ca LOW (15.896,30 ± 3.259 Pa).

Als gràfics 3A i 3B, tant les mostres amb baixa com amb alta concentració d'HA van assolir els valors més elevats (79.451,30 ± 2.036 Pa i 96.967,70 ± 11.999 Pa, respectivament), mostrant diferències estadísticament significatives respecte a la resta de condicions

analitzades. En aquest context, el TCP es va situar en una posició intermèdia, mentre que el Ca va presentar els valors més baixos. D'altra banda, l'anàlisi de les mostres amb el mateix derivat càlcic (gràfics 3C i 3D) va evidenciar que les concentracions reduïdes de TCP i HA donaven lloc a valors més elevats del mòdul d'emmagatzematge (70.876 ± 6.290 Pa i 96.967,70 ± 11.999 Pa, respectivament). No obstant això, en el cas del Ca(NO₃)₂ (gràfic E), es va observar una inversió de la tendència: les mostres amb altes concentracions van assolir els valors màxims (35.512,70 ± 14.172 Pa), tot i presentar una desviació estàndard considerablement elevada.

En el cas de les mostres amb calci, l'obtenció de valors més elevats en aquelles amb concentracions més

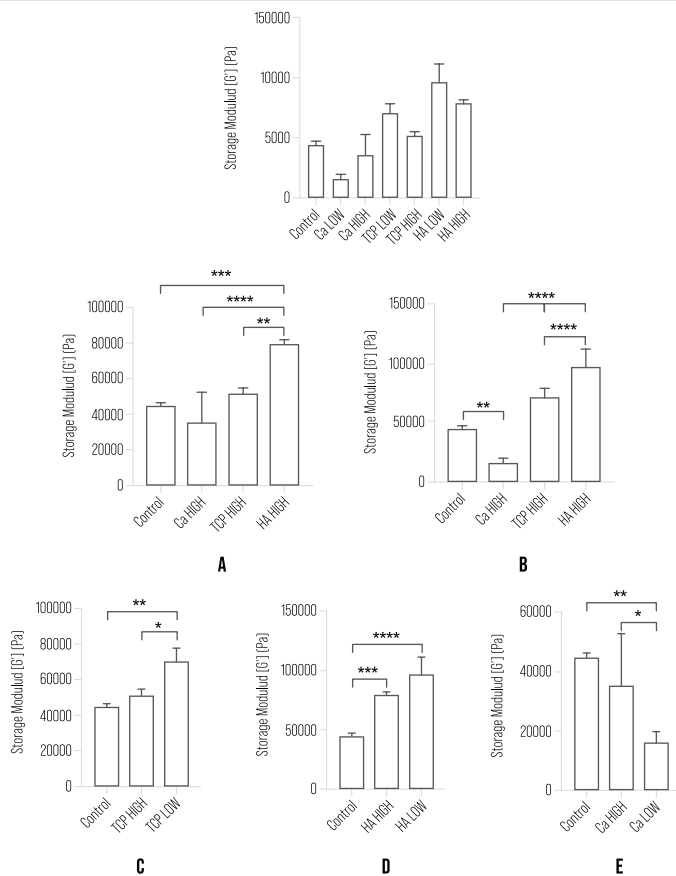
altes de Ca(NO₃)₂ no hauria de considerar-se un resultat excepcional. L'increment del percentatge de calci afavoreix l'establiment d'una xarxa més fortament enllaçada químicament, que permet més formació de ponts creuats entre els grups carboxílics de l'estructura de l'hidrogel, incrementant així la rigidesa i la resistència a la deformació. A més, pel que fa a l'índex de transició de flux, **l'addició de més quantitat de calci també contribueix a augmentar la rigidesa de la matriu del gel, reduint-ne la flexibilitat i fent-la més susceptible a la fractura quan s'hi aplica una força**. En conseqüència, la transició de l'estat de gel a líquid es produeix més ràpidament, ja que el material requereix menys energia per trencar l'estructura interna de l'hidrogel.

D'altra banda, i pel que fa a l'HA, estudis recents han suggerit que un excés d'aquest compost podria afectar directament la formació de l'hidrogel en impedir l'establiment de la seva xarxa fibril·lar¹⁰. Tot i que aquesta informació requereix una avaluació més exhaustiva, els resultats obtinguts amb les mostres d'HA semblen indicar l'existència d'una relació química. En aquest mateix treball i, relatiu a l'escalat de la solubilitat de la hidroxiapatita, es va observar que un increment en la seva concentració comportava una disminució de la velocitat de dissolució, atesa la baixa solubilitat d'aquest derivat càlcic en aigua. En conseqüència, i malgrat l'ús de vòrtex, sembla evident que, en funció de la concentració d'HA, l'hidrogel no aconsegueix establir correctament els enllaços iònics necessaris per a la formació d'una xarxa tridimensional estable. Això es tradueix en una menor resistència a les forces de cisalla i en una viscositat més elevada, fet que impedeix a l'estructura recuperar la seva conformació inicial després de ser sotmesa a forces externes.

Finalment, en comparar els resul-

Figura 3: Caracterització del mòdul d'emmagatzematge dels hidrogels.

(A) Hidrogels amb altes concentracions de derivats de calci. (B) Hidrogels amb baixes concentracions de derivats de calci. (C) Comparació del mòdul d'emmagatzematge entre hidrogels amb concentracions altes i baixes de tri calci fosfat [TCP]. (D) Comparació del mòdul d'emmagatzematge entre hidrogels amb concentracions altes i baixes d'hidroxiapatita [HA]. (E) Comparació del mòdul d'emmagatzematge entre hidrogels amb concentracions altes i baixes de Ca(NO₃)₂.



tats del mòdul d'emmagatzematge i de la transició de flux, s'observa que les mostres segueixen el mateix ordre en ambdós casos, amb l'excepció del TCP LOW. En aquest cas, mentre que **TCP LOW presenta un mòdul d'emmagatzematge considerablement alt (70.876 ± 6.290 Pa), indicatiu d'una elevada resistència a la deformació per forces de cisalla, en termes de transició de flux és la mostra amb els valors més baixos (0,07), fet que denota un canvi molt lent de l'estat de gel o sòlid a l'estat líquid.** Així doncs, això suggereix que l'hidrogel és altament estable i exhibeix propietats elàstiques, requerint condicions molt específiques per dissoldre's i transitar cap a un estat líquid amb característiques viscoses. Per aquest mateix motiu, i a la llum d'aquests dos valors, el TCP LOW podria considerar-se un candidat òptim.

Mòdul de compressió i tensió de ruptura

Posteriorment a l'avaluació preliminar de les propietats mecàniques, es va dur a terme una Anàlisi Mecànica Dinàmica (DMA) amb l'objectiu de caracteritzar de manera quantitativa el mòdul de compressió i l'esforç màxim a la fractura.

Com s'observa a la **Figura 4B**, relativa als resultats de DMA, l'esforç màxim a la fractura dels hidrogels va

ser de 250.750 ± 11.550 Pa per a les mostres de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$. Considerant la massa mitjana d'un humà (70 kg) i l'àrea superficial del cartílag articular ($\sim 23 \text{ cm}^2$) segons els estudis d'Ekstein i Febrer *et al.*^{11,12}, es va dur a terme una comparació entre l'esforç màxim suportat pels hidrogels *in vitro* i l'experimentat pel cartílag del genoll *in vivo*. Amb aquest objectiu, l'esforç experimentat pel cartílag articular d'una persona a peu dret sobre una sola cama es va calcular mitjançant $\sigma = F/A$, on σ és l'esforç suportat pel cartílag, F és la força aplicada sobre el cartílag i A és l'àrea total del cartílag.

Assumint la massa de la persona i aplicant l'acceleració gravitatòria amb una magnitud de $9,8 \text{ m/s}^2$, es pot determinar que el cartílag articular hauria de suportar una força (F) d'aproximadament 686 newtons (N)¹³. Per tant, aplicant l'equació anterior, es va establir que el cartílag articular en un humà mitjà dret sobre una sola cama experimentaria un esforç aproximat de 300.000 Pa.

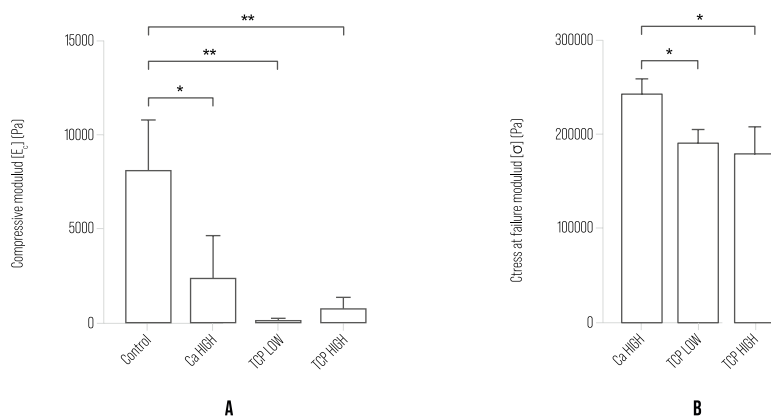
Tot i que l'esforç a la fractura aconseguit per totes les mostres d'hidrogels va ser inferior al valor teòric, les mostres de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ s'hi van aproximar significativament (300.000 Pa vs. 250.750 Pa, respectivament). Teòricament, aquesta lleugera diferència no implicaria necessàriament la invalida-

ció d'aquests hidrogels en aplicacions biomèdiques com el tractament de l'osteoartritis. En realitat, els hidrogels injectables no estarien destinats a substituir completament el cartílag articular de les articulacions, sinó únicament a reemplaçar zones parcialment malmeses per reduir l'esforç suportat pel cartílag *in vivo*. Per tant, les propietats mecàniques dels hidrogels, i en conseqüència l'esforç que poden sostenir, serien inferiors al valor teòric previ, fent viable la seva utilització com a tractament per a l'osteoartritis.

Per avaluar la capacitat del material de resistir forces de compressió sense patir deformació permanent, es va determinar el mòdul de compressió. Mitjançant anàlisi de DMA (**Figura 4A**), es va observar que l'hidrogel Control, compost només per PEG/oxCS, va presentar el valor més elevat ($8.113,37 \pm 2.189,44$ Pa), seguit de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ HIGH ($2.971,17 \pm 1.846,24$ Pa), i finalment TCP HIGH ($628,24 \pm 491,24$ Pa) i LOW ($139,73 \pm 70,80$ Pa).

Com s'ha esmentat prèviament, l'addició de derivats de calci té com a objectiu modificar l'encreuament de l'hidrogel mitjançant la formació d'encreuaments iònics químics que poden dissociar-se i reformar-se en resposta a la compressió aplicada sobre el cartílag. Per aquesta raó, és coherent que l'hidrogel Control presenti un mòdul de compressió significativament més elevat. Aquest hidrogel depèn exclusivament de vincles covalents per mantenir l'estructura 3D de la xarxa, essent menys susceptible a la deformació sota forces de compressió. En canvi, els hidrogels associats amb nitrat de calci, a més d'enllaços covalents, presenten enllaços iònics entre el $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ i l'oxCS. Aquests enllaços són més febles i tenen la capacitat de dissociar-se sota l'aplicació de forces, dissipant part de l'energia i permetent que l'hidrogel es deformi encara més

Figura 4: (A) Mòdul de compressió [E_c] i (B) estrès màxim a fallida [σ] dels hidrogels de calci i d'hidroxiapatita en forma líquida, amb concentracions altes i baixes, determinats mitjançant anàlisi mecànica dinàmica (DMA).



abans d'arribar al trencament estructural, cosa que dona com a resultat una reducció del mòdul de compressió global.

Tanmateix, en analitzar amb més detall el comportament dels hidrogels amb TCP, tant pel que fa al mòdul de compressió com a l'esforç màxim a la fallida, aquest podria semblar particularment singular. Tot i que la introducció de TCP afecta de manera significativa el mòdul de compressió (E_c), no s'observa un impacte tan destacat sobre l'esforç màxim a la fallida (σ). Així doncs, els hidrogels amb TCP presenten la capacitat de deformar-se amb facilitat sota forces de compressió, però alhora poden resistir esforços que podrien derivar en trencament o fallida de la mostra. Per a estudis futurs, tenint en compte que les mostres TCP LOW són més flexibles, però suporten millor l'esforç, seria valuós dur a terme una avaluació més extensa amb hidrogels amb concentracions progressives de TCP i observar la conformació de la xarxa estructural 3D, amb l'objectiu d'explorar de manera més profunda l'efecte dels derivats de calci.

CONCLUSIÓ

En conclusió, tot i que en general les tendències observades entre el mòdul d'emmagatzematge i l'índex de transició de flux van ser congruents, la mostra TCP Low va mostrar un comportament atípic, mantenint valors competitiu tant en mòdul de compressió, índex de transició de flux com en esforç màxim a la fallida, indicant una combinació òptima de rigidesa, resistència i elasticitat que el posicionaria com un candidat prometedor per a aplicacions en el tractament de l'osteoartritis. Aquests resultats subratllen la capacitat d'adaptació mecànica de les matrius d'hidrogel, susceptible de ser modulada mitjançant la incorporació de derivats de calci que doten d'una doble xarxa polimèrica al material.

Així doncs, mitjançant els resultats d'aquest estudi, esdevé evident que la integració de teràpies innovadores com els hidrogels incorporats amb derivats de calci constitueix un enfocament transformador per al tractament de patologies degeneratives com l'osteoartritis. Aquesta tesi no només

pretén posar de manifest un possible avenç en l'àmbit biomèdic, sinó també estimular la recerca i el desenvolupament continuats en ciències que puguin millorar els resultats clínics dels pacients.

AGRAÏMENTS

Voldria manifestar el meu agraïment a tots els membres del Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT) de l'Institut Químic de Sarrià (IQS-URL) pel suport rebut durant la realització d'aquest treball i per les oportunitats d'aprenentatge que m'han brindat. A la Dra. NOJ de manera especial, per la seva paciència i dedicació guiant-me en els primers passos dins l'àmbit dels biomaterials, un camp que desconeixia i que actualment representa una gran motivació científica. Finalment, també voldria agrair a tots i cada un dels docents de la universitat per la seva contribució a la meva formació acadèmica, així com al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB) per atorgar-me el Premi al Millor Treball de Fi de Grau 2024. ■

Bibliografia

1. NIAMS. Osteoarthritis. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases; 2017.
2. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med.* 2011 Spring;2(2):205-12.
3. Wenda Wang, Ravin Narain, Hongbo Zeng. Chapter 10 - Hydrogels. *Polymer Science and Nanotechnology.* Elsevier, 2020, Pages 203-244.
4. Ho TC, Chang CC, Chan HP, Chung TW, Shu CW, Chuang KP, Duh TH, Yang MH, Tyan YC. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules.* 2022 May 2;27(9):2902.
5. Sytze J. Buwalda, Kristel W.M. Boere, Pieter J. Dijkstra, Jan Feijen, Tina Vermonden, Wim E. Hennink. Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. *Journal of Controlled Release, Volume 190,* 2014, Pages 254-273
6. Broughton W. Testing the mechanical, thermal and chemical properties of adhesives for marine environments. In: Weitzenböck JR, editor. *Adhesives in Marine Engineering.* Woodhead Publishing Series in Welding and Other Joining Technologies. Cambridge: Woodhead Publishing; 2012. p. 99-154.
7. Herrada-Manchón H, Fernández MA, Aguilar E. Essential Guide to Hydrogel Rheology in Extrusion 3D Printing: How to Measure It and Why It Matters? *Gels.* 2023; 9(7):517.
8. TA Instruments. *Understanding Rheology of Structured Fluids.* New Castle (DE): TA Instruments;
9. De Marziani L, Boffa A, Angelelli L, Andriolo L, Di Martino A, Zaffagnini S, Filardo G. Infrared Thermography in Symptomatic Knee Osteoarthritis: Joint Temperature Differs Based on Patient and Pain Characteristics. *J Clin Med.* 2023 Mar 16;12(6):2319.
10. Lara-Rico R, Claudio-Rizo JA, Múzquiz-Ramos EM, Lopez-Badillo CM. Hidrogeles de colágeno acoplados con hidroxiapatita para aplicaciones en ingeniería tisular. *TIP.* 2020;23.
11. Shah RF, Martinez AM, Pedoia V, Majumdar S, Vail TP, Bini SA. Variation in the Thickness of Knee Cartilage. The Use of a Novel Machine Learning Algorithm for Cartilage Segmentation of Magnetic Resonance Images. *J Arthroplasty.* 2019 Oct;34(10):2210-2215.
12. Keita Nishimura, Tomohiro Tanabe, Michio Kimura, Arimi Harasawa, Kanae Karita, Takashi Matsushita. Measurement of articular cartilage volumes in the normal knee by magnetic resonance imaging: can cartilage volumes be estimated from physical characteristics? *Journal of Orthopaedic Science, Volume 10, Issue 3,* 2005, Pages 246-252.
13. Mason M. *Physics in Biology and Medicine.* 3rd ed. Brno: Masaryk University; 2024

Intel·ligència artificial en la lluita contra els superbacteris

Sophie Angulo Brohs

Graduada en Farmàcia per la Universitat de Barcelona.

RESUM

L'augment de superbacteris resistent a múltiples fàrmacs evidencia la necessitat urgent de nous antibiòtics. El descobriment revolucionari de tres antibiòtics – l'Halicina, l'Abaucina i la Zosurabalpina – mitjançant la intel·ligència artificial (IA) demostra com aquesta transforma la recerca, el desenvolupament i la innovació (R+D+I) en antibiòtics.

L'Halicina (SU3327) altera el gradient electroquímic de la membrana bacteriana, afectant-ne la integritat. Ha mostrat efectes bacteriostàtics contra diverses espècies, com *Mycobacterium tuberculosis* i *Enterobacteriaceae resistent als carbapenems*.

L'Abaucina (RS102895) actua contra infeccions per *Acinetobacter baumannii* interferint en el transport de lipopolisacàrids de la membrana bacteriana, i redueix la inflamació bloquejant els receptors de quimiocines CCR2.

La Zosurabalpina (RG6006) combat *A. baumannii resistent als carbapenems* amb un mecanisme d'acció innovador, destacant la importància de diversificar les dianes terapèutiques.

Models com Naive Bayes, arbres de decisió, boscos aleatoris, màquines de vectors de suport i xarxes neuronals analitzen dades químiques i biològiques per predir i optimitzar nous antibiòtics, remarcant la importància de dades de qualitat i estandaritzades.

Tot i els avantatges de la IA, cal abordar biaixos i garantir l'estandardització. Aquest treball presenta aquesta

nova tendència, tenint en compte la necessitat d'un marc legal i ètic per aplicar la IA en el sector sanitari.

INTRODUCCIÓ

Informes recents d'agències com l'Agència Europea de Medicaments (EMA) i la Food and Drug Administration (FDA) dibuixen un panorama preocupant respecte a l'augment alarmant de microorganismes resistents. D'entre aquests, els més amenaçadors són els anomenats *superbugs* o patògens multiresistents (MDR). Alguns experts fins i tot els qualifiquen d'"extremadament resistents" o "panresistents". Per merèixer el títol de *superbug*, un microorganisme ha de ser capaç de resistir més d'un agent dins de tres o més categories d'antibiòtics, segons estableixen les guies clíniques¹. Dins d'aquesta classificació, destaquen especialment els *superbugs* ESKAPE, responsables de les infeccions nosocomials més prevalents i perilloses. ESKAPE comprèn l'*Enterococcus faecium*, al *Staphylococcus aureus*, la *Klebsiella pneumoniae*, l'*Acinetobacter baumannii*, la *Pseudomonas aeruginosa* i l'*Enterobacter spp.*

Tot i la necessitat urgent de nous tractaments efectius contra els patògens MDR, la indústria farmacèutica mostra poc interès a donar suport o invertir en la recerca, el desenvolupament i la innovació (R+D+I) en aquest àmbit. El procés des del descobriment fins a la comercialització pot costar entre 161 milions i 4.540 milions de dòlars nord-americans, a més del

Paraules clau:

Intel·ligència artificial

Superbacteris

Resistència als antibiòtics

Aprenentatge automàtic

temps considerable que requereix². Aquest sector es percep com una aposta d'alt risc i baixa rendibilitat, ja que el perill que un nou fàrmac esdevingui obsolet a causa de mecanismes de resistència abans que resulti rendible és massa alt. Segons l'OMS, si la indústria farmacèutica no es compromet a investigar nous compostos antibacterians i no es regula l'ús irracional o indegut dels antibiòtics, la tendència apunta que cap al 2050 les infeccions intractables causaran més morts que el càncer, amb una estimació de fins a deu milions de defuncions anuals.

Els bacteris fan servir diverses estratègies per augmentar les taxes de mutació i així millorar les seves possibilitats de supervivència. Una de les principals vies és la integració d'elements genètics mòbils, que es produeix predominantment a través de tres mecanismes: transformació, conjugació i transducció. La transformació implica la incorporació de fragments d'ADN de l'entorn per part dels bacteris; la conjugació suposa un intercanvi actiu de material genètic entre dos bacteris mitjançant plasmidis; i, finalment, la transducció es dona quan un fag injecta nous fragments d'ADN, tot i que aquest és un mecanisme menys comú³.

L'exposició repetida als antibiòtics a l'entorn —provinent de factors com l'automedicació, la inadequada supervisió mèdica, tractaments incomplets, prescripcions excessives, males pràctiques higièniques o un ús desmesurat en la ramaderia— incrementa les taxes de mutació i, per tant, la probabilitat de resistència. Aquest fenomen no només facilita l'alliberament d'ADN de cèl·lules mortes, sinó que afavoreix la supervivència dels bacteris més fortes, aquelles resistents als antibiòtics.

Tenint en compte els diferents mecanismes de mutació, una classificació lògica es basa en els processos que aquests afecten, com: exclusió espacial, modificació del fàrmac, mo-

dificació de la diana o bypass⁴. Algunes mutacions poden augmentar la permeabilitat de la membrana per impedir que l'antibiòtic entri a la cèl·lula eucariota. Alternativament, els bacteris poden desenvolupar bombes d'efluxió per expulsar activament els antibiòtics i bloquejar la seva acció antibacteriana.

Pel que fa a la modificació dels fàrmacs, els enzims mutats hi tenen un paper clau. Aquests enzims poden modificar les molècules d'antibiòtic afegint-hi grups funcionals, impedit així la seva unió al lloc diana, o bé desactivant el fàrmac completament. D'altra banda, els bacteris també poden modificar els llocs d'unió per dificultar la interacció amb el medicament. A més, un augment en el nivell d'expressió d'enzims, segons la llei de Michaelis-Menten, pot provocar que hi hagi més enzims lliures per contrarestar les molècules inhibidores del fàrmac, evitant així la inhibició. En qualsevol dels casos, una mutació que beneficiï el bacteri comporta inevitablement una pèrdua per a la salut humana, ja que redueix les opcions terapèutiques disponibles.

Un altre mecanisme implica l'adquisició de vies alternatives per a reaccions essencials que han estat bloquejades per un medicament. Tot

i aquesta inhibició farmacològica, el bacteri actua com si el bloqueig no existís i continua amb els processos vitals.

Davant la complexitat dels mecanismes de resistència, els investigadors cerquen eines innovadores i sistemes de suport per respondre a les creixents exigències del sistema sanitari envers antibiòtics eficaços, assequibles i amb pautes d'administració senzilles. L'ús de tècniques avançades en informàtica, com la intel·ligència artificial (IA), per modelar i predir característiques moleculars com l'afinitat del lligant o l'activitat, pot agilitzar el procés d'R+D+I. La informàtica es troba encara en una fase incipient d'exploració de les seves possibilitats pràcticament il·limitades de suport als científics en les fases preclíniques d'R+D+I, alliberant potencialment recursos que es poden destinar a processos crítics com els assaigs clínics^{5,6}.

Abans d'endinsar-se en aquesta qüestió, convé aclarir què s'entén per intel·ligència artificial. Es defineix com un conjunt de sistemes informàtics capaços d'imitar funcions pròpies del cervell humà, com la interpretació de la informació, la resolució de problemes i l'aprenentatge a partir de dades⁷. La IA es divideix en diverses subcategories, com es mostra a la

Figura 1: IA i les seves subcategories.

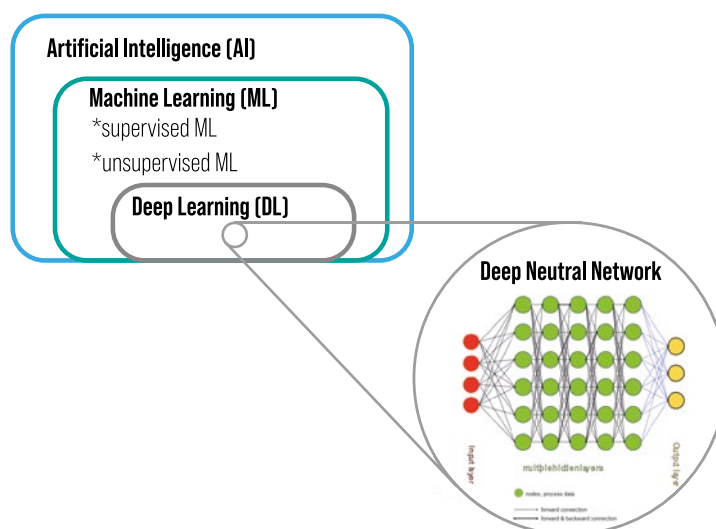


Figura 1. Una d'aquestes és l'aprenentatge automàtic (ML, per les seves sigles en anglès), que va un pas més enllà analitzant dades sense necessitat d'una programació humana explícita, millorant així el rendiment de les tasques a mesura que processa noves dades. Una altra, encara més avançada, és l'aprenentatge profund (DL), la forma més sofisticada d'aprenentatge automàtic, que utilitza múltiples capes de processament de dades per obtenir resultats⁸.

Normalment, el ML usa dades categòriques per trobar patrons i fer prediccions. Pot ser supervisat, amb interacció humana per corregir els algorismes i ajustar-ne els resultats, o no supervisat, on la màquina pot reiterar i autoajustar el seu processament. Per implementar ML, una quantitat relativament petita de dades estructurades pot ser suficient, atès que hi ha certa interacció humana.

MÈTODES

Aquest treball de fi de grau presenta una anàlisi bibliogràfica rigorosa basada en publicacions científiques extretes de bases de dades internacionals de referència, com PubMed, Nature i Elsevier, consultades a través

de la Universitat de Barcelona. La cerca, realitzada amb termes MeSH i paraules clau, abasta publicacions entre l'agost de 2023 i l'abril de 2024. També es va utilitzar Google Scholar per identificar documents revisats.

Amb l'objectiu de millorar l'eficiència en l'accés a la informació, les referències van ser seleccionades i resumides acuradament, i organitzades mitjançant la plataforma Zotero.

El procés de selecció es va centrar tant en les aplicacions de la intel·ligència artificial en bioquímica com en la vigència de les fonts, prioritant publicacions recents, especialment pel que fa als assaigs clínics, per als quals es va consultar ClinicalTrials.gov.

Atesa la rellevància actual i el potencial futur de la IA en la recerca farmacèutica, s'ha considerat essencial fonamentar el treball en informació actualitzada i de qualitat.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

La identificació de tres molècules destacables— l'Halicina, l'Abaucina i la Zosurabalpina— en seqüència cronològica, va ser duta a terme per diferents algorismes d'IA. Inicialment presents en diverses bases de dades per a indicacions o malalties diverses,

aquests compostos van ser seleccionats per xarxes neuronals amb l'objectiu de ser reutilitzats com a antibiòtics^{9,10}. Un element comú en tots tres processos predictius va ser la filtració prèvia de les dades d'entrada. Es van excloure deliberadament les molècules amb semblança a antibiòtics coneguts per evitar possibles resistències creuades preexistents.

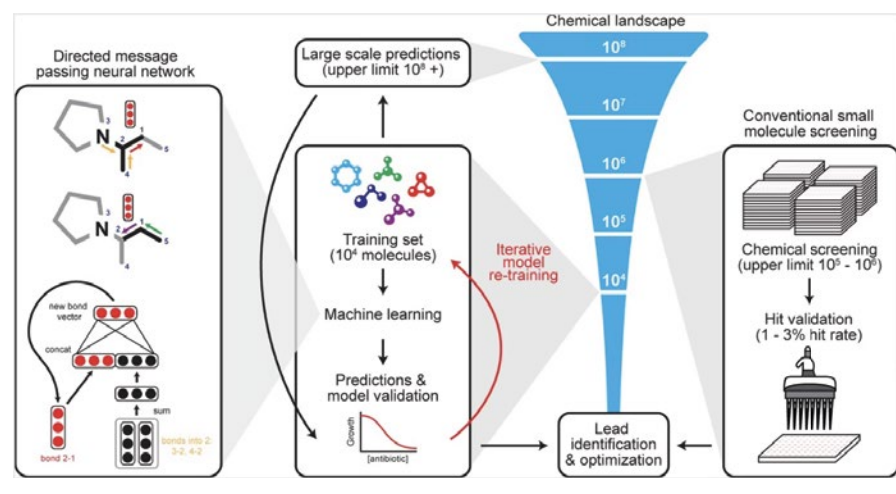
Models d'IA per a R+D+I en el camp de la RAM

El terme IA abasta una àmplia gamma de models i algorismes, cadascun marcadament diferent dels altres. No tots els programes són igualment adequats o sensibles per a totes les aplicacions. La IA pot donar un suport significatiu i potenciar la tasca dels professionals de la salut en diversos àmbits. Per exemple, els programadors poden crear models predictius per anticipar l'aparició de noves resistències o desenvolupar sistemes de monitoratge que fomentin l'ús racional dels antibiòtics^{11,12}.

Un dels grans obstacles en la recerca que el ML ha aconseguit mitigar notablement és la dificultat d'identificar resistències antimicrobianes (RAM). Mitjançant un cribratge ràpid i precís de la base de dades de patògens multiresistents, el ML supera l'eficiència dels experiments *in-vivo* tradicionals, oferint resultats més clars. A més, el processament de dades *in-silico* impulsat pel ML redueix de manera significativa els falsos negatius en l'etiquetatge de RAM. La capacitat d'aprenentatge de l'algorisme permet reconèixer seqüències de resistència prèviament no detectades, que no presentaven similituds aparents, i classificar-les correctament com a RAM^{12,13}.

Com ja s'ha mencionat, els models de ML i del DL pertanyen a la categoria avançada dels programes neuronals d'IA. Aquests models excel·leixen a identificar connexions subjacents i

Figura 2: L'aprenentatge automàtic en el descobriment d'antibiòtics. Un model de xarxa neuronal funciona construint un graf molecular basat en una propietat específica, en aquest cas la inhibició del creixement d'*E. coli*, mitjançant un enfocament de transmissió de missatges dirigida. Després de classificar els candidats segons la puntuació predita pel model, es va seleccionar una llista de candidats prometedors¹¹.



patrons dins de les dades, cosa que els permet interpretar, oferir coneixement i predir possibles resultats. L'aspecte més fascinant d'aquest àmbit rau en tres tipus específics de models DL, que demostren el poder immens que aquestes tecnologies ja tenen— i continuaran desenvolupant. La seva eficàcia es mesura segons la precisió dels resultats obtinguts en relació amb la quantitat i qualitat de les dades proporcionades a l'algorisme.

Els tres tipus de models DL, entrenats per a tasques de regressió i predicció, varien en complexitat i enfocament: aprenentatge no supervisat, aprenentatge per reforç i aprenentatge supervisat¹². Els models no supervisats agrupen compostos similars basant-se en característiques determinades. Els models de reforç analitzen les dades associant-les a resultats positius o negatius mitjançant un sistema de "premi i càstig". Aquests són especialment útils en tasques de control i operacions. Els models supervisats són els més complexos. Implica un flux de treball on els resultats objectius són definits prèviament, i l'algorisme intenta establir connexions no lineals ocultes dins del conjunt de dades per tal d'obtenir prediccions precises.

Aquest article se centrarà exclusivament en l'aprenentatge supervisat, ja que és el més utilitzat en processos d'R+D+I.

En primer lloc, la classificació de *Naive Bayes* és un algorisme que basa les seves prediccions exclusivament en l'anàlisi estadística, assumint que la probabilitat d'un resultat és conseqüència de dues característiques anteriors independents entre si¹⁴. En segon lloc, l'arbre de decisió s'utilitza per predir característiques de molècules. Una versió més avançada d'aquest model és el *Random Forest*, que selecciona mostres de molècules triades aleatòriament per un altre arbre de decisió dins del mateix siste-

ma. Alternativament, els investigadors poden aplicar una *Support Vector Machine* com a eina de classificació. L'algorisme classifica dades segons diferents principis matemàtics i després pren decisions binàries.

Finalment, el programa més complex i extens és la xarxa neuronal artificial, desenvolupada per emular l'activitat neuronal amb l'objectiu d'analitzar informació i proporcionar una resposta ponderada o "valor afegit" a les dades¹³.

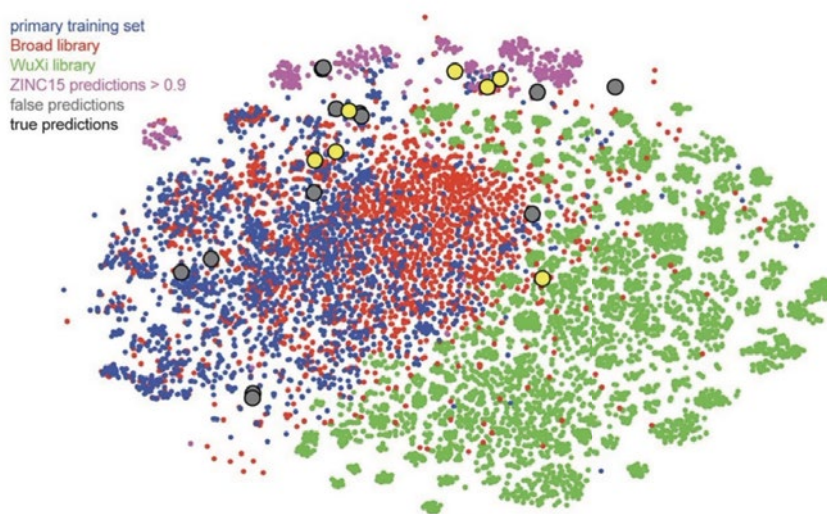
Tot i que alguns programes "bàsics" d'IA tenen dificultats per gestionar grans volums de dades, els models DL prosperen amb conjunts de dades extensos—com més dades tenen, millor és el seu rendiment. Sense una quantitat suficient de dades, és difícil, si no impossible, que l'algorisme pugui determinar l'impacte associatiu de les característiques conegudes i generar resultats fiables i precisos. Els models d'IA s'ajusten autònomament segons les dades que processen, eliminant la necessitat d'intervenció manual, a diferència dels algorismes informàtics tradicionals que requereixen ajustaments de l'usuari per obtenir resultats útils.

Però, com poden aquests algorismes dur a terme anàlisis tan comple-

tes? La innovació rau en la capacitat de la IA, especialment del ML, per representar molècules noves com a vectors. En programació, un vector és una col·lecció dinàmica unidimensional d'elements de dades similars. Essencialment, serveix per emmagatzemar informació^{15,16}. La xarxa recull informació enviant múltiples "missatges" d'un àtom als seus àtoms veïns, i arxivant tota la informació i coneixement dins d'un vector. Aquest vector conté detalls complets de tota la molècula: des de característiques atòmiques com el nombre atòmic, el nombre d'enllaços, la càrrega formal, la quiralitat, el nombre d'hidrògens enllaçats, la hibridació, l'aromaticitat i la massa atòmica; fins a característiques dels enllaços com el tipus d'enllaç, la conjugació, la presència en anells i l'estereoquímica (Figura 2).

Abans de dur a terme aquesta anàlisi *in-silico*, també és important definir clarament els objectius de l'anàlisi per determinar la configuració òptima i seleccionar les dades d'entrada pertinents. Aquests algorismes representen sistemes sofisticats, perfeccionats per explorar i analitzar espais químics amb l'objectiu de predir-ne l'eficàcia antibacteriana, com s'il·lustra a la Figura 3, que mostra la distribució de

Figura 3: Predicció de nous candidats a antibiòtic a partir de biblioteques químiques sense precedents.
Prediccions falses positives (gris) i prediccions verdaderes positives (groc)¹¹.



compostos extrets de bases de dades experimentals. El procés d'entrenament implica la introducció de dades diverses recollides en condicions controlades, amb la finalitat d'ampliar la capacitat predictiva. Es posa èmfasi a establir una base amb una semblança estructural mínima amb antibiòtics ja existents; per això, les molècules amb estructures químiques similars foren excloses prèviament.

Ètica de la IA en l'atenció sanitària

Amb la IA, es presenta una gran oportunitat per a tots els professionals de la salut de disposar d'una eina addicional que doni suport i millori la qualitat dels seus serveis. Tanmateix, l'expansió de l'aplicació de la intel·ligència artificial en l'àmbit sanitari ha anat acompanyada de noves preocupacions i dilemes ètics, especialment pel que fa a la seva seguretat i regulació. És de màxima importància prioritzar la protecció de les dades i la privacitat dels pacients, alhora que es compleixen els requisits de quantitat i qualitat de dades necessaris per a l'eficàcia de la IA. Aquesta nova realitat exigeix una adaptació de les regulacions governamentals, avenços tecnològics i, per tant, incentius de finançament. Afrontar aquests reptes

ètics és essencial per poder aprofitar plenament els beneficis de la IA sense comprometre els drets dels pacients ni la confiança en el sistema sanitari^{17,18}.

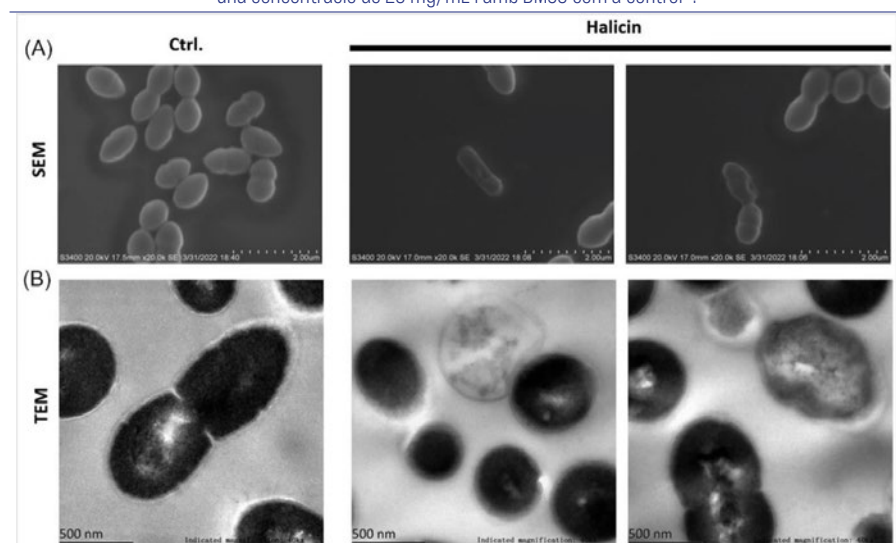
D'una banda, la investigació i la presa de decisions clíniques podrien beneficiar-se d'una anàlisi basada en múltiples fonts d'evidència, com ara historials clínics electrònics, assaigs clínics, i resultats de laboratori. No obstant això, es fa necessària una estandardització de dades que permeti la interoperabilitat entre sistemes mèdics amb IA, així com la coordinació i l'intercanvi d'informació entre proveïdors sanitaris per tal de crear conjunts de dades cohesius i afavorir el progrés científic. No només en sortiria beneficiat cada pacient a escala individual, sinó també la salut de la població en general.

D'altra banda, sorgeix un problema rellevant pel que fa a la responsabilitat en cas d'errors, especialment quan hi ha intervenció de la IA. Un punt clau en aquest debat és que, actualment, la IA s'hauria de concebre únicament com una eina, ja que les màquines tendeixen a considerar els seus resultats com a absolutament correctes sense qüestionar possibles veritats alternatives, cosa que requereix validació humana. L'exageració de la pre-

cisió a causa de problemes intrínsecs en el disseny dels algorismes, coneguda com a *overfitting*, es produeix quan les xarxes neuronals artificials aprenen fluctuacions aleatòries en les dades d'entrenament en lloc de conceptes generalitzables. Aquest *overfitting* provoca una sobreestimació del rendiment clínic del model. La IA també pot produir resultats erronis si rep dades errònies, sigui de manera accidental, esbiaixada o fins i tot amb intencions malicioses per desorientar equips d'investigació rivals. Per tant, tot i el gran potencial de la IA, cal abordar aquests desafiaments per garantir-ne un ús ètic i efectiu en l'àmbit sanitari.

Adicionalment, cal establir lleis que defineixin la propietat de les dades per tal de controlar-les, processar-les i analitzar-les de manera efectiva. La protecció de dades s'hauria de regular en funció de l'accessibilitat, incloent-hi la freqüència, la finalitat i la metodologia d'accés. A la Unió Europea, normatives com el Reglament General de Protecció de Dades (RGPD), la Directiva de Ciberseguretat, el Reglament sobre Dispositius Mèdics i l'Acta de Ciberseguretat del 2016 són les encarregades de regular la protecció de dades. Als Estats Units, agències com la Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPA), la Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) i la Food and Drug Administration (FDA) vetllen perquè les empreses compleixin amb els estàndards de ciberseguretat en els productes aprovats. El RGPD de la UE estableix un estàndard alt en matèria de protecció de dades, però hi ha discrepàncies en la manera com els diferents països implementen i fan complir aquesta normativa. Aquestes diferències poden generar problemes, com buits legals, i exposar vulnerabilitats que poden ser aprofitades per hackers, comprometre informació confidencial dels pacients i afectar el procés de consentiment

Figura 4: Imatges de la ultraestructura d'*E. faecalis* ATCC 29212 mitjançant microscòpia electrònica de rastreig (SEM) (A) i microscòpia electrònica de transmissió (TEM) (B) després del tractament amb Halicina a una concentració de 20 mg/mL i amb DMSO com a control¹².



si no es resolen adequadament. És fonamental entendre que el fet de compartir dades és possible sense comprometre la confidencialitat dels pacients. Mètodes tecnològics per augmentar la privacitat de les dades, com la desidentificació, la pseudonimització, la resolució anònima i les auditories de privacitat, són algunes de les possibles solucions per fer front a aquests desafiaments¹⁹.

Mecanisme d'acció i característiques de l'Halicina

El primer antibiòtic revolucionari— l'Halicina— va ser descobert pel Massachusetts Institute of Technology (MIT) el febrer de 2020 mitjançant l'ús d'aprenentatge automàtic (ML) per explorar la base de dades ZINC15, que recopila compostos que ja han estat sotmesos a assaigs clínics. Inicialment, els models computacionals van predir que presentava propietats antimicrobianes d'ampli espectre, i els posteriors experiments *in vitro* van confirmar la seva eficàcia en la inhibició del creixement de diverses soques d'*Enterococcus faecalis* i *E. faecium*, amb valors de concentració inhibidora mínima (MIC, per les seves sigles en anglès) que oscil·laven entre 4 i 8 µg/mL²⁰. Una altra investigació va analitzar la seva eficàcia contra *Mycobacterium tuberculosis* (MIC de 16 µg/mL), CRE, *Clostridioides difficile* i *Escherichia coli panresistent*, amb un valor de MIC de 2 µg/mL²¹.

Sense cap dubte, l'Halicina mostra un potencial prometedori, però cal una investigació exhaustiva dels seus paràmetres farmacocinètics i farmacodinàmics. Les agències reguladores han d'avaluar aquests aspectes per determinar la rellevància clínica de l'Halicina en un futur pròxim. Per exemple, la FDA divideix el seu procés d'aprovació en diverses etapes per oferir una visió general estructurada. Aquestes inclouen: l'anàlisi de la malaltia a tractar i de les opcions tera-

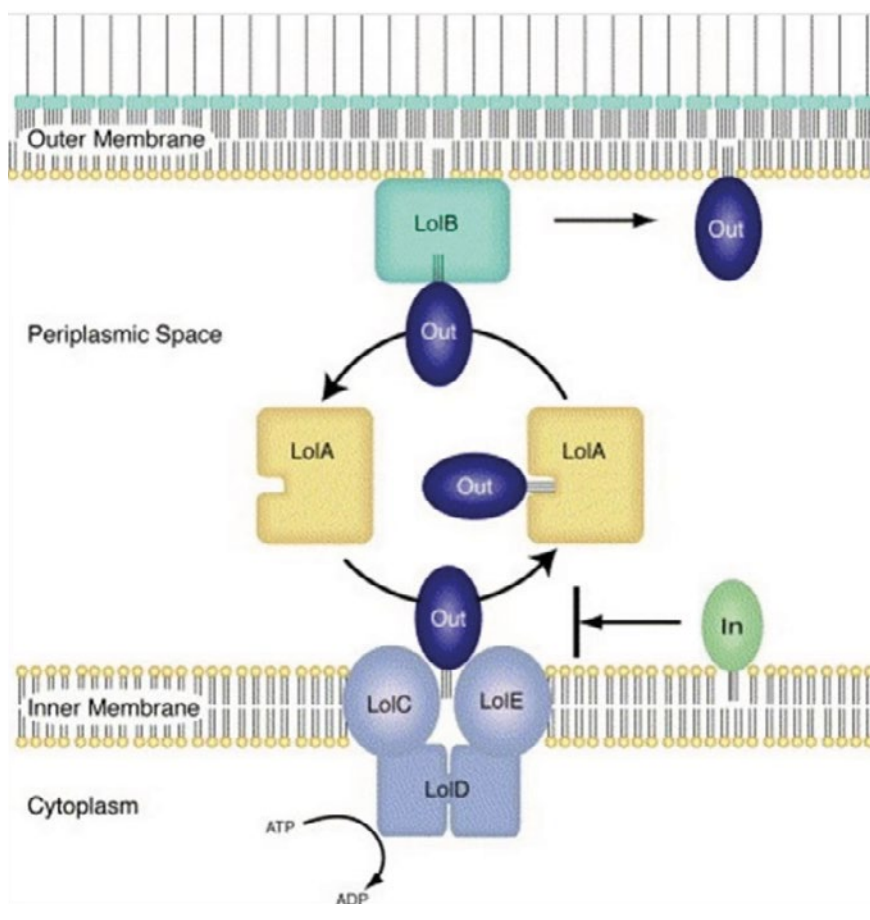
pèutiques disponibles, l'avaluació de les dades clíniques per determinar-ne els beneficis i riscos, i, finalment, l'establiment d'estratègies per gestionar els riscos associats²². Per tant, és evident que el disseny de nous fàrmacs requereix una comprensió profunda del mecanisme d'acció per part dels científics⁸.

Pel que fa al mecanisme d'acció de l'Halicina, actua com un inhibidor de la proteïna quinasa JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), alterant el component dependent del pH de la força motriu de protons de la membrana bacteriana^{10, 21}. La JNK forma part de la família de quinases activades per mitògens (MAPK), essencials en les cascades de senyalització que regulen funcions cel·lulars vitals com la proliferació, migració, apoptosi i autofàgia. Les JNK, també

conegudes com a quinases activades per estrès (SAPKs), desencadenen una cascada de senyalització mitjançant la fosforilació de residus de serina i treonina. L'Halicina indueix una resposta d'estrès bacteriana davant d'aquest estímul, mitjançant una *upregulation* dels gens responsables de l'homeòstasi del ferro i la *downregulation* d'aquells encaregats de la motilitat²³. En conseqüència, es trenca el gradient electroquímic transmembrana.

Aquesta alteració en la regulació de la concentració de ferro a la membrana cel·lular bacteriana té un impacte significatiu en la regulació del pH, ja que el ferro és essencial per a mecanismes cel·lulars crítics com el transport d'oxigen, requerint que es trobi en la seva forma ferrosa, altament reactiva. L'augment de la concentració

Figura 5: Localització de les lipoproteïnes del sistema Lol. Les fletxes representen el transport de lipoproteïnes per part del sistema. "In" i "Out" indiquen, respectivament, lipoproteïnes específiques de la membrana interna i de la membrana externa. El transportador ABC LolCDE reconeix les lipoproteïnes dirigides a la membrana externa i les allibera de la membrana interna, fet que provoca la formació d'un complex entre una molècula de lipoproteïna i LolA, una proteïna portadora del periplasma²⁹.



de ferro ferrós, provocat per l'Halicina, genera peroxidacions i espècies reactives d'oxigen (ROS)²⁴. L'acumulació de peròxids lipídics tòxics i la integritat compromesa de la membrana culminen en la *ferroptosi* (tal com es mostra a la Figura 4), aturant així el creixement bacterià mitjançant aquest mecanisme no convencional.

Mecanisme d'acció i característiques de l'Abaucina

La segona molècula descoberta és l'Abaucina, un antibiòtic d'espectre reduït identificat mitjançant DL, entrenat amb un conjunt de dades d'inhibició d'*Acinetobacter baumannii*. Inicialment conegut com a RS102895, va rebre el nom d'Abaucina a causa de la seva modesta activitat bactericida contra *A. BAumannii*. L'anàlisi *in-silico* d'un conjunt de dades que contenia 7.500 molècules amb capacitat d'inhibir aquest patògen de la família ESKAPE es va completar en només unes poques hores. Les prediccions

inicials van identificar 240 molècules, i per gestionar aquesta gran quantitat de dades, els investigadors van prioritzar aquelles amb una probabilitat d'inhibició superior al 80%²⁵.

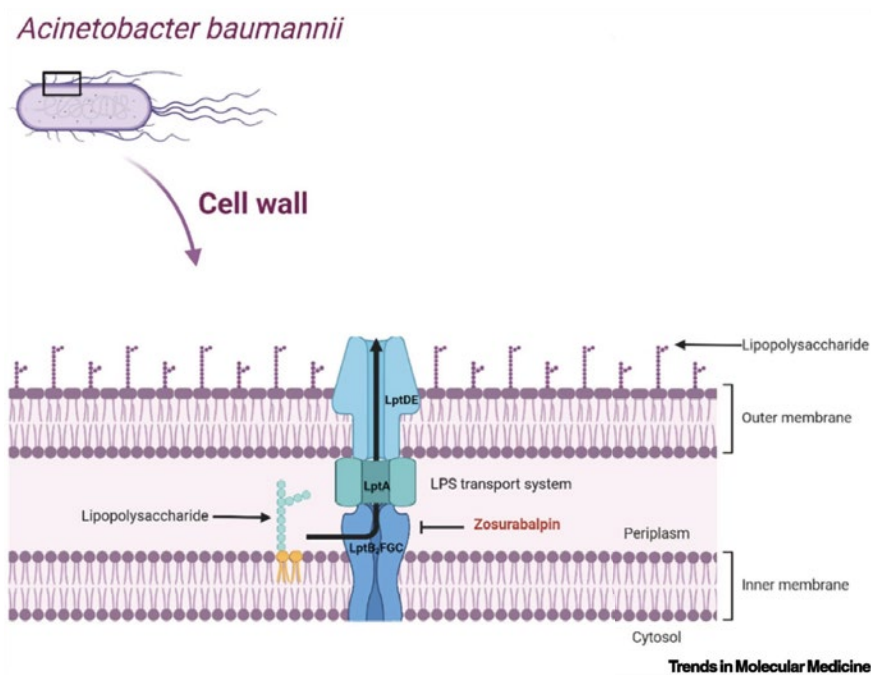
L'Abaucina presenta dos efectes destacables que cal diferenciar. En primer lloc, interfereix en el transport i la integració dels lipopolisacàrids (LPS) en la membrana cel·lular bacteriana bloquejant LolE, una part del complex transportador ATP binding cassette (ABC) present en microorganismes gramnegatius, tal com es mostra a la Figura 5²⁶. *A. baumannii* és notòriament difícil de tractar a causa de la seva gran capacitat per adquirir i mantenir resistències als antibiòtics. L'avantatge de dirigir-se a una proteïna conservada com LolE augmenta la probabilitat d'eficàcia prolongada. A més, els antibiòtics d'espectre reduït com l'Abaucina contribueixen a reduir l'aparició de resistències i minimitzen els efectes adversos, com les alteracions en el microbioma intestinal o cutani.

En segon lloc, l'Abaucina és un antagonista selectiu i ben estudiat del receptor de quimiocines CCR2, capaç d'ajudar a suprimir infeccions i afavorir la cicatrització de ferides. Aquest receptor acoblat a proteïna G participa en una potent via de senyalització pro-inflamatòria que pot ser activada per l'exposició als LPS. Tot i que la inflamació és habitualment un mecanisme de defensa, una resposta prolongada o excessiva pot danyar les barreres naturals de l'organisme, facilitant així la supervivència bacteriana i el seu accés a l'hoste²⁷⁻²⁹. En un model murí d'infecció per ferida, l'eficàcia *in-vivo* de l'Abaucina va resultar menys destacada en comparació amb altres antibiòtics, tot i que va excel·lir en el tractament de ferides crítiques causades per soques *panresistents* d'*A. baumannii*.

Mecanisme d'acció i característiques de la Zosurabalpina

Finalment, l'antibiòtic Zosurabalpina, un pèptid macrocíclic complex, representa un punt d'inflexió significatiu en l'era emergent de l'R+D+I impulsada per la intel·ligència artificial. Descobert recentment, el gener de 2024, és l'única molècula que ha completat no només un, sinó dos assaigs clínics de fase 1^{30,31}. L'objectiu d'aquests estudis és recollir informació farmacocinètica crítica per permetre una anàlisi més exhaustiva i una millora de la precisió predictiva en el futur. Els estudis farmacocinètics preclínics previs indicaven un perfil favorable per a l'activitat de la Zosurabalpina. La recerca *in-vivo* va demostrar que la concentració plasmàtica augmenta de manera dosi-dependenta, i que la toxicitat potencial de l'antibiòtic no era preocupant. Tot i això, han sorgit desafiaments pel que fa a l'estratègia de dosificació. Per motius del seu temps de vida mitjana curt i l'eliminació renal i fecal ràpida, la gestió de la dosi s'ha d'optimitzar per assolir nivells terapèu-

Figura 6: Mecanisme d'inhibició cel·lular per part de la Zosurabalpina mitjançant la disrupció de la funció del complex LptB₂FGC en *Acinetobacter baumannii* gramnegatiu. La inhibició provocada per la Zosurabalpina dona lloc a una disrupció letal del transport de LPS, que culmina amb la mort de la cèl·lula bacteriana. Els inhibidors peptídics macrocíclics actuen de manera selectiva sobre espècies d'*Acinetobacter*, ja que les proteïnes LptFG que aquests inhibidors reconeixen són significativament diferents de les d'*Escherichia coli*, cosa que provoca una unió peptídica ineficaz i una conformació de LPS diferent en aquesta darrera¹⁴.



tics eficaços sense afectar significativament el compliment del tractament per part del pacient, un factor clau per a l'èxit del tractament d'infeccions.

La Zosurabalpina és una molècula amb càrrega equilibrada i una solubilitat acceptable. Aquesta estructura completament sintètica i innovadora, que combina un tripèptid amb una subunitat no peptídica, es dirigeix específicament a la membrana de bacteris gramnegatius unint-se al complex LptB2FGC localitzat en el periplasma —entre les membranes interna i externa³². Aquest lloc d'unió específic es mostra a la Figura 6. La Zosurabalpina inhibeix el transport de LPS del complex LptB2FGC en la conformació unida al substrat¹⁵. Aquests són crucials per a la integritat i funcionalitat de la membrana. L'acumulació intracel·lular de LPS pot assolir nivells tòxics i acabar induint apoptosi. Per raons de seguretat, les propietats químiques de la Zosurabalpina i la seva interacció amb els LPS es van estudiar emprant l'equivalent no patògen *A. baylyi*, fet que ajuda a protegir els investigadors i facilita la gestió de residus perillosos³³.

Les opcions terapèutiques capaces d'eludir els mecanismes de resistència de l'*A. baumannii multiresistent* són escasses. El transportador LptB2FGC que la Zosurabalpina té com a diana terapèutica és un complex proteic no codificat per un gen conservat evolutivament, cosa que genera variabilitat en la seva seqüència entre diferents microorganismes gramnegatius³⁴. Aquesta variabilitat redueix significativament la probabilitat que existeixin mecanismes de resistència previs³². Com que només els bacteris gramnegatius posseeixen LPS, la inhibició selectiva d'aquestes funcions essencials obre la porta al desenvolupament de noves teràpies contra el temut *A. baumannii resistant als carbapenèms*. Estudis també han demostrat que aquest antibiòtic redueix la disbiosi en *E. coli*.

Tot i el seu potencial, els bacteris tenen la capacitat de detectar amenaces ambientals, com per exemple un augment de la concentració intracel·lular de LPS, i podrien arribar a interrompre'n la síntesi, cosa que faria que Zosurabalpina deixés de ser eficaç. No obstant això, aquest escenari és estadísticament improbable, ja que requeriria una mutació extremadament específica que, a més, reduiria la virulència bacteriana —un fet desavantatjós per al bacteri. Per tant, el risc de mutació espontània i pèrdua d'activitat es manté com una hipòtesi fins que es disposi de més dades clíniques³¹.

El cost i la disponibilitat de la Zosurabalpina han estat debatuts en diversos articles. Per bé que aquest antibiòtic no ha demostrat ser superior, els investigadors en destaquen el potencial davant la manca d'alternatives eficaços¹⁵. Cal explorar paràmetres com la dosificació òptima, els efectes sinèrgics amb altres antibiòtics, i el desenvolupament de noves variants per a altres bacteris gramnegatius mantenint-ne l'especificitat. El potencial de la Zosurabalpina serà avaluat amb més profunditat a mesura que augmentin els resultats clínics i es realitzin estudis de cost-eficàcia⁶.

AGRAÏMENTS

Vull expressar el meu sincer agraïment als meus amics i a la meua família pel seu suport constant i incondicional. També estic agraïda a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona i al meu tutor del Treball de Fi de Grau, el Dr. Joan Carles Rodríguez, per la seva confiança i per haver acceptat la meua proposta de tema.

Finalment, agraeixo al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona l'honor de concedir-me el Premi al Millor Treball de Fi de Grau 2024.

CONCLUSIONS

1. Els programes basats en xarxes neuronals representen una opció potent per combatre els microorganismes multiresistents dins l'àmbit de l'R+D+I.
2. El pas següent per impulsar l'ús de la intel·ligència artificial és augmentar la quantitat de dades disponibles.
3. L'absència d'estandardització de les dades, la necessitat d'una validació rigorosa dels algorismes i la complexitat de transferir models entre malalties diferents evidencien la importància de disposar de tècniques i patrons generals aplicables al descobriment de fàrmacs mitjançat per la intel·ligència artificial.
4. El fenomen conegut com a "caixa negra" —és a dir, la manca de comprensió per part de l'usuari del funcionament intern de la xarxa neuronal en l'anàlisi de dades i patrons— continua sent un repte pendent de resoldre.
5. L'obtenció d'informació clínica com la farmacocinètica, les corbes dosi-resposta o la possible citotoxicitat de noves molècules encara és essencial i no pot ser substituïda per la IA.
6. El ritme accelerat de la recerca en IA, combinat amb una menor necessitat de recursos humans i una alta eficiència en costos, la converteixen en una eina prometedora tant per al descobriment de fàrmacs com per a la pràctica clínica.
7. És imprescindible assegurar el compliment de les normatives sobre protecció de dades i dels estàndards ètics, així com de la resta de disposicions reguladores relatives als drets de propietat intel·lectual.
8. La IA pot generar resultats erronis si es basa en dades incorrectes, sigui per errors accidentals o per biaixos inherents en les dades d'entrenament. ■

Bibliografia

1. Sadri, Horieh; Owlia, Parviz. Detection of multi-drug resistant (MDR) and extremely drug resistant (XDR) *P. aeruginosa* isolated from patients in Tehran, Iran. *Iran J Pathol*. 2015 Fall;10(4):265-71.
2. Schlander, Michael; Hernandez-Villafuerte, Karla; Cheng, Chih-Yuan; Mestre-Ferrandiz, Jorge; Baumann, Michael. How much does it cost to research and develop a new drug? A systematic review and assessment. *Pharmacoeconomics*. 2021 Nov;39(11):1243-69.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 Apr. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
4. Yelin, Idan; Kishony, Roy. Antibiotic resistance. *Cell*. 2018 Feb;172(5):1136-1136.e1.
5. Akhondzadeh, Shahin. The importance of clinical trials in drug development. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2016 Oct;8(4):151.
6. Guevara, Yeimer A S; Santos, Maria H C; Gomes, Francisco I R; Sheheryar; Mesquita, Felipe P; Souza, Pedro F N. A historical, economic, and technical-scientific approach to the current crisis in the development of antibacterial drugs: Promising role of antibacterial peptides in this scenario. *Microb Pathog*. 2023 Jun;179:106108.
7. Oxford English Dictionary. Artificial intelligence (n.), meaning. 2023. Available from: https://www.oed.com/dictionary/artificial-intelligence_n
8. You, YuHao; Liu, HongYu; Zhu, YouZhuo; Zheng, Heng. Rational design of stapled antimicrobial peptides. *Amino Acids*. 2023 Apr;55(4):421-42.
9. Bess, Adam; Berglind, Frej; Mukhopadhyay, Supratik; Brylinski, Michal; Griggs, Nicholas; Cho, Tiffany; et al. Artificial intelligence for the discovery of novel antimicrobial agents for emerging infectious diseases. *Drug Discov Today*. 2022 Apr;27(4):1099-107.
10. Booq, Rayan Y; Tawfik, Essam A; Alfassam, Haya A; Alfahad, Ahmed J; Alyamani, Essam J. Assessment of the antibacterial efficacy of Halicina against pathogenic bacteria. *Antibiotics*. 2021 Dec;10(12):1480.
11. Yuan, Yujie; Shi, Chengyou; Zhao, Huimin. Machine learning-enabled genome mining and bioactivity prediction of natural products. *ACS Synth Biol*. 2023 Sep;12(9):2650-62.
12. Ali, Tabish; Ahmed, Sarfaraz; Aslam, Muhammad. Artificial intelligence for antimicrobial resistance prediction: challenges and opportunities towards practical implementation. *Antibiotics*. 2023 Mar;12(3):523.
13. Lv, Ji; Deng, Senyi; Zhang, Le. A review of artificial intelligence applications for antimicrobial resistance. *Biosaf Health*. 2021 Feb;3(1):22-31.
14. Wang, Ling; Le, Xiu; Li, Long; Ju, Yingchen; Lin, Zhongxiang; Gu, Qiong; et al. Discovering new agents active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with ligand-based approaches. *J Chem Inf Model*. 2014 Nov;54(11):3186-97.
15. Que, Wancai; Deng, Zixin; Gao, Jiangtao. Clinical crusade: Zosurabalpin's charge against antibiotic resistance. *Trends Mol Med*. 2024 Mar;0(0).
16. Analytics Vidhya - Tajrin. What is a vector? Medium. 2020 Apr. Available from: <https://medium.com/analytics-vidhya/what-is-a-vector-5c86fc2b57c1>
17. Abdullah, Yasser I; Schuman, Joel S; Shabsigh, Ridwan; Caplan, Arthur; Al-Aswad, Lama A. Ethics of artificial intelligence in medicine and ophthalmology. *Asia-Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2021 Jul;10(3):289-98.
18. Drummond Rachel. What is a healthcare actuary and what do they do? MHAonline. 2021 Jul. Available from: <https://www.mhaonline.com/blog/day-in-the-life-of-a-healthcare-actuary>
19. Farhud, Dariush D; Zokaei, Shaghayegh. Ethical issues of artificial intelligence in medicine and healthcare. *Iran J Public Health*. 2021 Nov;50(11):i-v.
20. Hussain, Zubair; Pengfei, She; Yimin, Li; Shasha, Liu; Zehao, Li; Yifan Yang; et al. Study on antibacterial effect of Halicina (SU3327) against *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Pathog Dis*. 2022 Jan;80(1):ftac037.
21. Stokes, Jonathan M; Yang, Kevin; Swanson, Kyle; Jin, Wengong; Cubillos-Ruiz, Andres; Donghia, Nina M; et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*. 2020 Feb;180(4):688-702.e13.
22. Center for Drug Evaluation and Research. Development & approval process - Drugs. FDA. 2023 Jul. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>
23. Aburayan, Wala S; Booq, Rayan Y; BinSaleh, Nouf S; Alfassam, Haya A; Bakr, Abrar A; Bukhary, Haitham A; et al. The delivery of the novel drug 'Halicina' using electrospun fibers for the treatment of pressure ulcer against pathogenic bacteria. *Pharmaceutics*. 2020 Dec;12(12):1189.
24. Guo, Rongxian; Fang, Xin; Shang, Ke; Wen, Jiachen; Ding, K. Induction of ferroptosis: a new strategy for the control of bacterial infections. *Microbiol Res*. 2024 Jul;284:127728.
25. Liu, Gary; Catacutan, Denise B; Rathod, Khushi; Swanson, Kyle; Jin, Wengong; Mohammed, Jody C; et al. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nat Chem Biol*. 2023 Nov;19(11):1342-50.
26. Narita, Shin-ichiro; Tokuda, Hajime. An ABC transporter mediating the membrane detachment of bacterial lipoproteins depending on their sorting signals. *FEBS Lett*. 2006 Feb;580(4):1164-70.
27. Cerri, Chiara; Genovesi, Sacha; Allegra, Manuela; Pistillo, Francesco; Püntener, Ursula; Guglielmotti, Angelo; et al. The chemokine CCL2 mediates the seizure-enhancing effects of systemic inflammation. *J Neurosci*. 2016 Mar;36(13):3777-88.
28. Stokes, Jonathan M; Lopatkin, Allison J; Lobritz, Michael A; Collins, James J. Bacterial metabolism and antibiotic efficacy. *Cell Metab*. 2019 Aug;30(2):251-9.
29. Mues, Nastaran; Chu, Hong W. Out-smarting the host: bacteria maneuvering the immune response to favor their survival. *Front Immunol*. 2020 May;11:819.
30. Hoffmann-La Roche. A multicenter, single-dose, uncontrolled, open-label, one group study to investigate the pharmacokinetics of R07223280 in critically ill patients with bacterial infections. *ClinicalTrials.gov*; 2024 Jan. Report No.: NCT05614895. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05614895>
31. Hoffmann-La Roche. A randomized, sponsor-open, adaptive, single- and multiple-ascending dose, placebo-controlled study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of R07223280 following intravenous administration in healthy participants. *ClinicalTrials.gov*; 2023 Apr. Report No.: NCT04605718. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04605718>
32. Gugger, Morgan K; Hergenrother, Paul J. A new type of antibiotic targets a drug-resistant bacterium. *Nature*. 2024 Jan;625(7995):451-2.
33. Zampaloni, Claudia; Mattei, Patrizio; Bleicher, Konrad; et al. A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature*. 2024 Jan;625:566-571. doi:10.1038/s41586-023-06873-0
34. Putker, Florian; Bos, Martine P; Tommassen, Jan. Transport of lipopolysaccharide to the gram-negative bacterial cell surface. *FEMS Microbiol Rev*. 2015 Nov;39(6):985-1002.

Influència de la farmacogenòmica sobre l'eficàcia d'estatines i IECA en els nivells de colesterol LDL i pressió arterial

INTRODUCCIÓ

Les malalties cardiovasculars (MCV), com ara la malaltia coronària i l'ictus, són la principal causa de mort a tot el món. A Europa, costen més de 210.000 milions d'euros anuals¹. A Espanya, han estat responsables del nombre més gran de morts anuals en els darrers 30 anys². S'espera que la càrrega assistencial de les MCV augmenti amb l'envelliment de la població i l'augment de la prevalença de l'obesitat i la diabetis^{3,4}. Per tant, la prevenció primària de les MCV és crucial i sovint requereix teràpia farmacològica per reduir els principals factors de risc cardiovascular com el colesterol (amb estatines) i els nivells de pressió arterial (amb inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina [IECA], entre d'altres). Aquests grups de fàrmacs són els més utilitzats per als tractaments de les dislipèmies⁵ i la hipertensió⁶ al nostre país.

La manca d'adherència a la medicació pot contribuir en un impacte limitat d'aquests fàrmacs en la prevenció de les MCV. Tanmateix, la resposta variable als tractaments també es pot atribuir a diversos factors que poden estar relacionats amb les característiques genètiques individuals⁷. Les variants gèniques, en la majoria dels casos polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP), poden afectar a les respostes dels fàrmacs a través de diversos mecanismes, incloses les interaccions entre fàrmacs i gens en enzims metabolitzadors de fàrmacs,

Anna Camps-Vilaró

Grup Registre Gironí del Cor (REGICOR), Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
Facultat de Medicina, Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya, Vic.

Álvaro Hernández

Grup Registre Gironí del Cor (REGICOR), Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, Espanya.

Jaume Marrugat

Grup Registre Gironí del Cor (REGICOR), Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Marta Hernández

Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, Espanya.

Irene Román Dégano

Grup Registre Gironí del Cor (REGICOR), Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
Facultat de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, Vic.

Isaac Subirana

Grup Epidemiologia i genètica cardiovascular, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Helena Tizón Marcos

Servei de cardiologia, Hospital del Mar, Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Sara Polo

Grup Registre Gironí del Cor (REGICOR), Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona.

Paraules clau:

Estatines

IECA

Puntuació de risc genètic

Colesterol LDL

Pressió arterial sistòlica

Pressió arterial diastòlica

transportadors de fàrmacs i cascades metabòliques complexes⁸. Els mecanismes més estudiats són els que modifiquen les concentracions plasmàtiques del fàrmac (afectant sobretot processos farmacocinètics claus com la distribució i el metabolisme del fàrmac)^{9,10}. Hi ha alguns exemples d'efectes farmacogenètics clínicament rellevants de la medicació cardiovascular, i la majoria d'ells no s'apliquen directament a la prevenció primària de les MCV. Per exemple, l'eficàcia del clopidogrel com a agent antiplaquetari depèn de l'activitat enzimàtica CYP2C19 individual, les variants genètiques en CYP2C9 i VKORC1 influeixen en els requisits de dosi de warfarina i les variants genètiques en ABCB1, CES1 i CYP3A4/5 afecten el metabolisme i l'eficàcia d'anticoagulants orals com apixaban i dabigatran⁷. La farmacocinètica dels β -bloquejants es veu afectada per les variants del gen CYP2D6. Les variants del gen NAT2 afecten, en part, al metabolisme i a la resposta a la hidralazina, i les variants del gen CYP2D6 també influeixen en la farmacocinètica i la resposta dels fàrmacs antiarrítmics de classe 1⁷. Tot i que el Consorci d'Implementació de Farmacogenètica Clínica i l'Administració d'Aliments i Medicaments dels EUA ofereixen un cert nivell d'orientació per als fàrmacs per a MCV, és possible que l'evidència que doni suport a determinades recomanacions no sigui sòlida i hi ha poca informació sobre consideracions farmacogenètiques per a determinats medicaments utilitzats en la prevenció primària de les MCV, com ara els IECA i algunes estatines¹¹. En relació amb les estatines, l'única evidència que existeix en aquest sentit és que el seu efecte sobre els nivells de colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (c-LDL) es veu afectat per diverses variants genètiques¹². Pel que fa als IECA, els nivells circulants de l'enzim convertidor d'angiotensina estan influenciats per determinades variants genètiques del gen ACE. Una d'aquestes variacions implica una inserció o supressió d'una repetició

Alu a l'intró 16, que podria explicar les diferències en els efectes cardiovasculars i renals entre els individus que prenen les mateixes dosis de IECA. Tanmateix, el seu impacte sobre la hipertensió i la malaltia coronària només s'ha estudiat en poblacions no europees¹³. En qualsevol cas, cap tècnica basada en tot el genoma ha avaluat si les variants genètiques de factors de risc [c-LDL, pressió arterial sistòlica (PAS) i pressió arterial diastòlica (PAD)] estan relacionades amb l'eficàcia de les estatines o els IECA en la millora dels nivells d'aquests factors de risc en estudis de cohorts de grans poblacions⁷.

La cohort REGICOR, formada per uns 13.000 participants, té un seguiment de més de 20 anys de mitjana i ha incorporat recentment el consum de fàrmacs a partir de bases de dades administratives de salut¹⁴. Aquesta cohort ofereix una oportunitat per obtenir informació sobre el tractament preventiu de les MCV i, mitjançant l'anàlisi de tot el genoma, podem determinar com determinades característiques genètiques modifiquen els efectes preventius dels fàrmacs cardiovasculars clau com les estatines i els IECA.

L'objectiu del present estudi va ser investigar si les Puntuacions de Risc Genètic, *Polygenic Risk Scores*, (PRS) de nivells de c-LDL, PAS i PAD interaccionen amb les estatines i els IECA en els nivells d'aquests factors de risc en població general adulta de Catalunya.

METODOLOGIA

Disseny de l'estudi i població

Hem utilitzat dades de la cohort REGICOR (REgistre Gironí del COR), una cohort poblacional ben establerta a l'àrea de Girona¹⁴ que inclou 12,375 participants reclutats en 5 estudis transversals (1995, 2000, 2005, 2015 i 2018). L'estudi REGICOR ha estat àmpliament documentat en publicacions anteriors i inclou participants de diversos grups d'edat, proporcionant dades clíniques, epidemiològiques i genètiques detallades. Hem inclòs participants de 35 a 84

anys, assegurant que aproximadament el 50% dels participants siguin dones. A més, només hem inclòs persones que tenien el genotipat complet, que s'hagi pogut fer un seguiment d'esdeveniments i de nivells de factors de risc d'interès (c-LDL i pressions arterials), haguessin donat el consentiment informat positiu i haguessin estat reclutades en els darrers 20 anys (estudis 2005, 2015 i 2018). D'altra banda, hem exclòs els participants que van interrompre el consentiment informat.

Ús de fàrmacs

Les dades de farmàcia s'han obtingut del Programa d'anàlisi de dades per a la recerca i la innovació sanitàries (PADRIS) de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de la Generalitat de Catalunya des de l'any 2008 fins a la data més recent disponible (31/12/2023). PADRIS és una extensa col·lecció de dades de salut a Catalunya que inclou dades d'atenció primària, ingressos hospitalaris, farmàcia i mortalitat entre d'altres. Les dades individuals de les farmàcies es van recopilar mitjançant codis ATC de l'Organització Mundial de la Salut. Hem pogut identificar aquells participants en els quals se'ls va prescriure estatines o IECA i la durada del seu tractament. Hem calculat l'exposició al tractament segons la ràtio de possessió de la medicació, que és el nombre de dies de tractament administrats durant tot el període d'ús de fàrmac. Hem definit els participants d'alta adherència amb el ràtio de possessió de la medicació $\geq 70\%$ ¹⁵.

Altres dades de referència

La cohort REGICOR ja inclou la següent informació que hem utilitzat: codi del centre, codi del pacient, data d'inclusió, any de naixement, edat d'inclusió (en anys), sexe (1=Home; 0=Dona), nivell d'estudis (1=Sense estudis; 2=Estudis primaris (EGB, Batxillerat); 3=Estudis secundaris (BUP, COU, FP, Batxillerat); 4=Estudis superiors (Universitaris)), activitat física en el temps lliure (kcal/

dia l'últim any), hàbits de tabaquisme (1=fumador actual o exfumador <1 any; 2=Mai fumat o exfumador >12 mesos), pes del participant en kg, alçada en cm, índex de massa corporal (IMC) (en kg/m²), PAS (en mmHg), PAD (en mmHg), colesterol total (en mg/dl), colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat (c-HDL) (en mg/dl), c-LDL (en mg/dl), triglicèrids (en mg/dl), creatinina plasmàtica (en mg/dl), glucosa (en mg/dl), si el metge va informar el participant que tenia hipertensió (1=Sí; 0=No), si està prenent medicació per a la hipertensió (1=Sí; 2=No), antecedents de colesterol alt (1=Sí; 2=No), si està prenent medicació pel colesterol (1 =Sí; 2=No), si un metge l'ha informat sobre si té diabetis (1=Sí; 2=No), si està prenent medicaments per a la diabetis (1=Sí; 2=No).

Resultats i seguiment

Per identificar els nivells de factors de risc en el seguiment, dins els registres del PADRIS, hem buscat aquella mesura més pròxima a l'última data de dispensació del fàrmac, en una finestra màxima de 3 anys entre l'última dispensació i alguna mesura de c-LDL, PAS o PAD, respectivament.

Instrumentes genètics i càlcul de puntuacions de risc genètic

En primer lloc, hem extret instruments genètics (variants gèniques independents) dels estudis d'associació a tot el genoma (GWAS) més recents sobre: malaltia coronària (cohorts CARDIoGRAMplusC4D, 241 variants gèniques¹⁶), c-LDL (~ 1,32 milions d'individus d'ascendència europea del Global Lipid Genetics Consortium, 389 variants de gens¹⁷) i PAS/PAD (~ 1 milions d'individus d'ascendència europea d'una combinació del UK Biobank, l'International Consortium of Blood Pressure-Genome Wide Association Studies, the US Million Veterans Program, and the Estonian Genome Centre; 2,103 variants genètiques¹⁸). Les variants de gens independents es defineixen com aquelles que

no es troben en desequilibri d'enllaç (r^2 per parells <0, 01) i que s'associen amb els seus fenotips segons llinars de significació de tot el genoma. A continuació, hem generat PRS ponderats per a tots els trets (c-LDL-C, PAS, PAD), multiplicant el nombre d'al·lels de risc per a l'estimació de l'efecte de cada variant i dividint aquest valor pel nombre total de variants genètiques¹⁹.

Pla d'anàlisi estadística

Estadístiques descriptives:

Per a les variables categòriques, hem estimat el nombre total i els percentatges. Per a variables contínues, si complien una distribució normal, hem estimat la mitjana i la desviació estàndard; si no es complia una distribució normal, hem estimat la mediana, juntament amb el primer i el tercer quartil.

Rendiment PRS:

Per quantificar l'associació dels PRS amb els seus fenotips continus, vam estandarditzar cada PRS dins la mostra analítica a mitjana 0 i desviació estàndard (DE) 1 i vam ajustar models lineals separats per a cada tret: c-LDL ~ PRS_LDL_z, PAS ~ PRS_PAS_z i PAD ~ PRS_PAD_z. El coeficient principal (β) s'interpreta com el canvi mitjà de la variable (mg/dL per c-LDL; mmHg per PAS/PAD) per cada increment d'1 DE del PRS. Es reporten també els intervals de confiança del 95% (IC95%). Com a mesures de rendiment expliquem el coeficient de determinació (R^2), que indica el % de variabilitat que explica el PRS. Com a element de robustesa, vam calcular l'estadístic F.

Interaccions PRS - ús de fàrmacs:

Hem determinat si existien interaccions significatives entre els PRS i els tractaments farmacològics aplicant el likelihood ratio entre models de regressió lineal, amb el producte d'interacció "PRS × fàrmac" i sense. Concretament, hem analitzat el següent conjunt d'interaccions: 1) PRS per a c-LDL × estatines

sobre els nivells de c-LDL; 2) PRS per a PAS × IECA sobre els nivells de PAS; i 3) PRS per a PAD × IECA sobre els nivells de PAD. Els models s'han ajustat per les 10 primeres components principals, el factor de *missiness* genètic, l'edat i el sexe. Considerarem com a possible interacció significativa que justifiqui analitzar-la per quartils de consum de fàrmacs qualsevol interacció amb un valor $p < 0,1$. També hem analitzat si aquestes interaccions són específiques per sexe mitjançant anàlisis estratificades.

Les anàlisis s'han realitzat amb el software R (v4.1.2) i Plink 1.9. Tot el codi per a la gestió i anàlisi de dades estarà disponible al compte GitHub del projecte.

Aspectes ètics

El projecte s'ha desenvolupat d'acord amb la Llei 14/2007 d'Investigació Biomèdica, els Principis Ètics de la Declaració de Hèlsinki i altres principis ètics i legals aplicables que inclouen el Reglament Europeu General de Protecció de Dades (RGPD) (UE) 2016/679 i la Llei Orgànica 3/2018, del 5 de desembre, sobre Protecció de Dades Personals, i la Declaració Internacional de la UNESCO sobre Dades Genètiques Humanes.

El projecte és aprovat pel Comitè d'Ètica de la Investigació amb medicaments del Parc de Salut Mar (número 2024/11701/I).

Els consentiments informats originals s'han estès als efectes del projecte mitjançant l'aplicació de la DA 17.2 c) de la LO 3/2018 de la legislació espanyola. Per fer-ho, hem anunciat que les dades de la cohort REGICOR es reutilitzaran en aquest projecte. Aquesta nota tindrà un enllaç a un full d'informació completa on s'explica el nou estudi i el dret a retirar-se de l'estudi de tots els participants de l'estudi REGICOR inicial.

Les bases de dades per a les anàlisis estan pseudoanonimitzades. Les dades personals dels participants per recollir dades de seguiment i de farmàcia, estan emmagatzemades en carpetes segures. Només el personal encarregat de coor-

dinar l'obtenció de dades de seguiment/farmàcia té accés a les dades personals dels participants. Aquestes dades s'han enviat per canals segurs a les agències institucionals que proporcionen les dades de seguiment/farmàcia.

RESULTATS

La cohort REGICOR inclou 11.614 participants entre 35 i 74 anys. Aquests, entre 2008 i finals de 2023, van realitzar un total d'1.021.658 dispensacions de IECA o estatines. Per a les nostres anàlisis, vam restringir la mostra a la cohort reclutada a partir de 2005, amb l'objectiu que les dades basals fossin el màxim de pròximes possible a les dades de farmàcia, disponibles només des de 2008 amb la incorporació del PADRIS. Aquesta selecció ens deixa amb un total de 7.594 participants. D'aquests, 5.554 disposaven de dades de factors de risc (c-LDL, PAS o PAD) properes al registre de dispensació farmacològica. Entre ells, el 29,8% prenia estatines i el 31% IECA.

Distribució de les dispensacions d'estatines i IECA:

El volum total de dispensacions va augmentar de manera marcada entre 2008 i el període 2011–2013, quan s'assoleix el pic, i posteriorment es manté estable amb una tendència lleugerament descendent. Les sèries mostren que el mercat està dominat per dos principis actius (simvastatina i atorvastatina), mentre que pravastatina, lovastatina i fluvastatina contribueixen amb volums molt menors. L'últim any representat presenta un descens addicional compatible amb un any de calendari incomplet (Figura 2A).

La distribució de la durada de tractament és molt heterogènia per a totes les estatines, amb distribucions àmplies i cues superiors llargues que indiquen la coexistència de molts tractaments curts i un subconjunt rellevant de tractaments prolongats. Entre les estatines més utilitzades (simvastatina i atorvastatina)

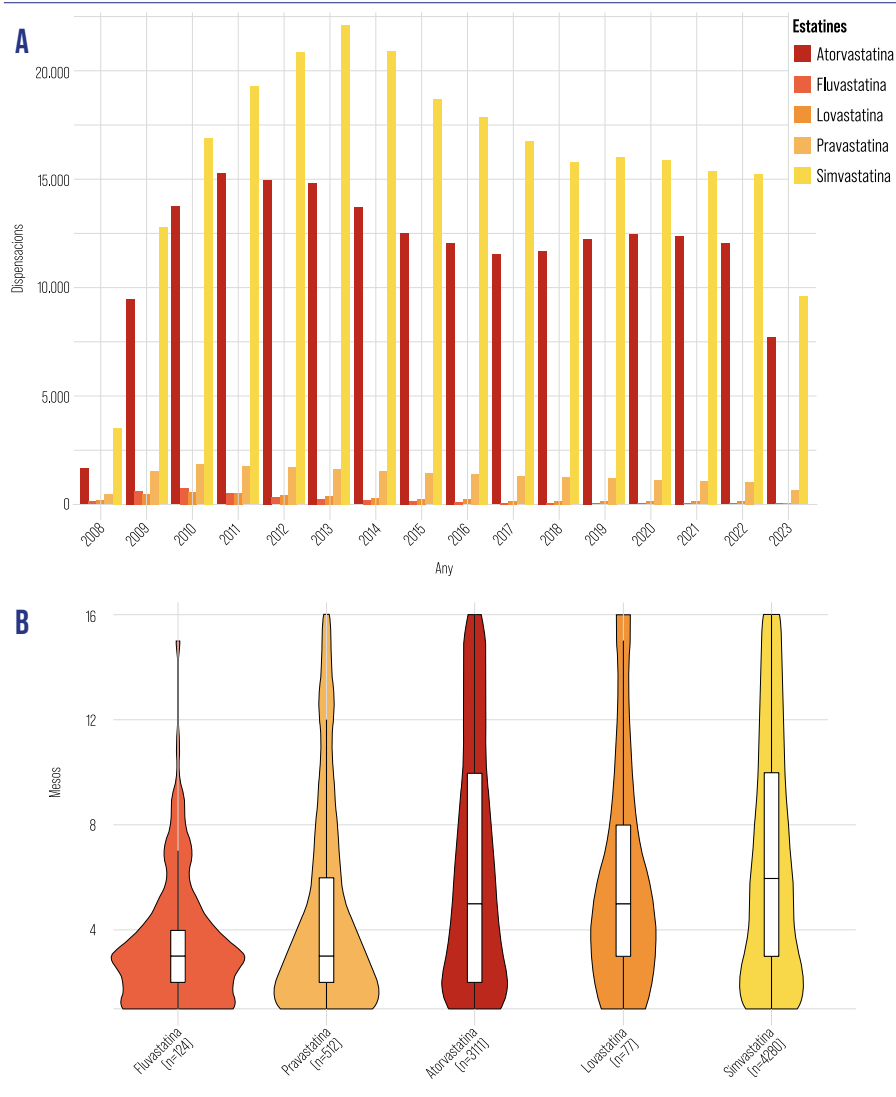
s'observa una persistència més gran, amb interquartils amplis i durades que arriben a múltiples anys, mentre que en les menys freqüents (fluvastatina, pravastatina, lovastatina) les distribucions són més irregulars per la mida de mostra menor, però mantenen l'asimetria cap a durades llargues. En conjunt, els patrons suggereixen una elevada variabilitat individual en la persistència del tractament i una fracció sostinguda d'usuaris de llarga durada, especialment amb simvastatina i atorvastatina (Figura 2B).

En el volum de dispensacions de IECA, observem com aquest va créixer els primers anys fins a un màxim al voltant de 2012–2014, i posteriorment va mostrar una tendència lleugerament descendent estable. Al llarg de tot el pe-

ríode, l'enalapril va concentrar la major part de les dispensacions anuals, seguit de ramipril i lisinopril. La resta de principis actius (captopril, imidapril, perindopril, quinapril i fosinopril) van tenir un pes molt menor i van contribuir poc a la càrrega global. L'últim any disponible presenta un descens addicional compatible amb efecte de truncament de calendari (any incomplet) (Figura 1A).

Les distribucions dels mesos de tractament mostren una gran heterogeneïtat entre individus i principis actius. Enalapril, ramipril i lisinopril (els més utilitzats) presenten distribucions més àmplies amb rangs interquartílics visibles i cues superiors llargues, indicant que conviuen molts tractaments curts amb un subconjunt rellevant de tractaments perllongats;

Figura 1. Dispensacions anuals (A) i distribució dels mesos de tractament (B) d'estatines per principi actiu (2008–2023).



s'observen durades que arriben a múltiples anys (valors >100 mesos). Els principis actius menys freqüents (captopril, perindopril, imidapril, quinapril, fosinopril) mostren distribucions més estretes i més variabilitat aparent per la mida de mostra petita, però mantenen el mateix patró de distribucions asimètriques cap a durades llargues. En conjunt, els resultats apunten a una persistència elevada en una fracció dels usuaris, sobretot amb enalapril i ramipril, i a una dispersió important de la durada real del tractament entre pacients (Figura 1B).

En els IECA la durada de tractament és molt més llarga i variable: el rang interquartílic és ample i la distribució presenta una cua superior molt llarga, amb nombrosos casos que acumulen múltiples anys de tractament (valors que s'estenen clarament per sobre dels 100 mesos). Això indica persistència elevada en una fracció gran d'usuaris.

En canvi, per a les estatines la distribució es concentra en durades més curtes, amb una mediana baixa i un rang interquartílic estret; la cua superior és molt més curta, suggerint que la majoria d'usuaris acumulen pocs mesos de tractament i que els cursos llargs són menys freqüents (Figura 3).

Característiques sociodemogràfiques, antropomètriques, factors de risc i seguiment entre consumidors i no consumidors d'estatines i IECA

En comparar no consumidors d'estatines amb consumidors amb adherència <70% i ≥70%, els consumidors eren més grans i amb una proporció més baixa de dones. Presentaven també un perfil socioeducatiu menys favorable (més primaris i menys estudis superiors), sense diferències clares en activitat física i en tabaquisme. La càrrega de comorbiditat va ser més elevada en consumidors: antecedents d'hipertensió, dislipèmia i diabetis, amb més ús de tractaments basals. Els tractats també tenien més antecedents de malaltia coronària i ictus. El pes i l'IMC van ser superiors en consumidors.

Coherent amb la indicació terapèutica, els consumidors van mostrar un colesterol total i c-LDL més elevats que els no consumidors, un c-HDL més baix i els triglicèrids més alts. La pressió arterial i la glucèmia eren més altes en consumidors.

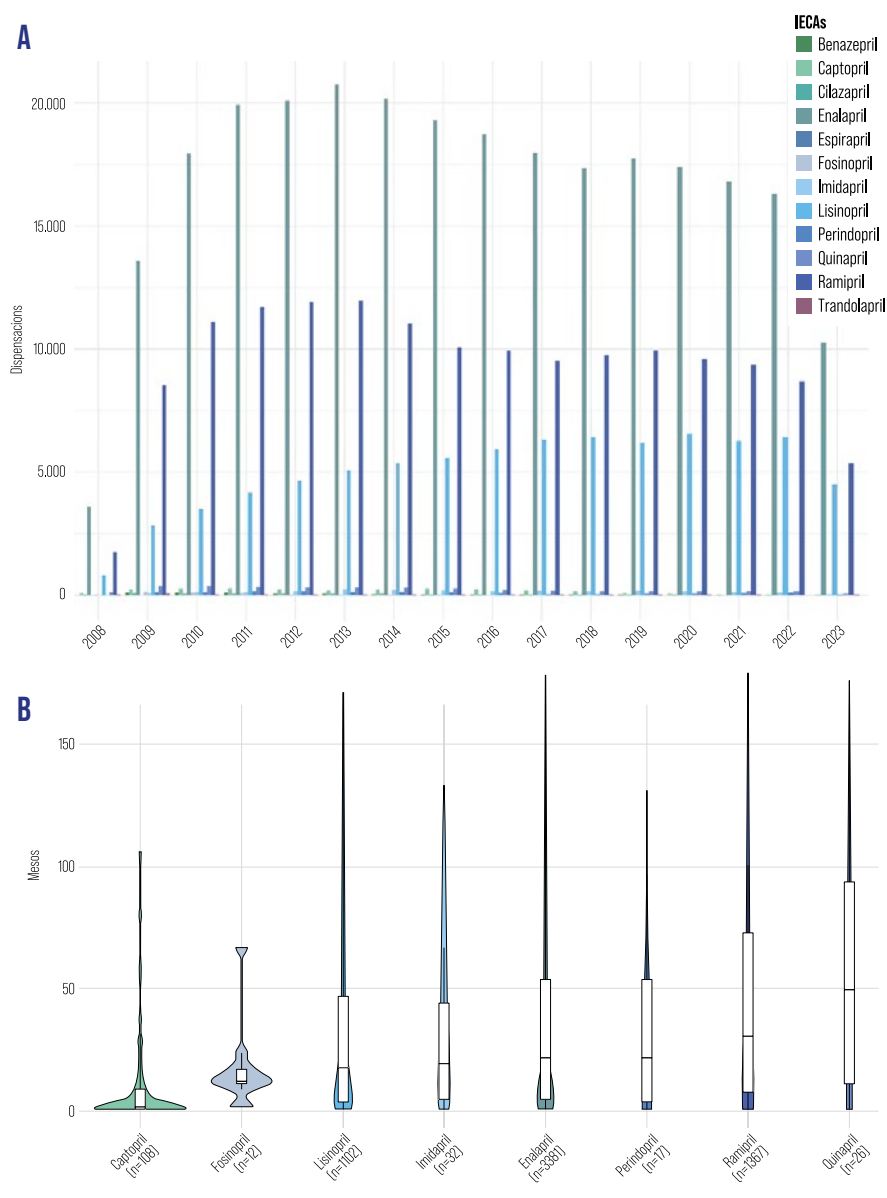
En el seguiment, la incidència de malaltia coronària va ser més alta en consumidors d'estatines i la proporció de vius al final va ser menor en el grup d'adherència ≥70% (Taula 1).

En comparar no consumidors de IECA amb consumidors amb adherència <70% i ≥70%, els consumidors eren més grans i amb una proporció més baixa de

dones. El nivell educatiu mostrava una distribució menys favorable entre consumidors. L'activitat física i el tabaquisme no van presentar diferències rellevants. Els consumidors tenien més comorbiditat: antecedents d'hipertensió, diabetis i major ús de tractament antidiabètic. L'IMC va ser superior en consumidors.

Tal com s'espera pel perfil d'indicació, la pressió arterial va ser més alta en consumidors. En el perfil lipídic, el grup amb adherència <70% va presentar colesterol total i c-LDL més elevats que els no consumidors, mentre que en el grup adherent ≥70% el c-LDL va ser similar al dels no consumidors. Els triglicèrids van ser més

Figura 2. Dispensacions anuals (A) i distribució dels mesos de tractament (B) dels IECA per principi actiu (2008-2023).



baixos en el grup $\geq 70\%$ que en el $< 70\%$ i l'HDL lleugerament inferior en consumidors. La glucèmia va ser més alta en consumidors. La creatinina no va diferir significativament, però el filtratge glomerular va ser inferior en consumidors.

Durant el seguiment, la incidència de malaltia coronària va ser superior en consumidors i la proporció de vius al final menor (Taula 2).

Rendiment PRS

En els models lineals utilitzats per analitzar el rendiment de cada PRS dissenyat, els tres PRS es van associar de manera robusta amb els seus fenotips. El PRS de c-LDL va mostrar l'efecte més gran i el millor poder explicatiu: per cada 1 DE d'increment del PRS, el c-LDL augmenta 13 mg/dL. El model explica el 11.7% de la variabilitat interindividual dels nivells de c-LDL. Per a la pressió arterial, el PRS de PAS s'associa amb +3.97 mmHg per 1 DE i el PRS de PAD amb +2.33 mmHg per 1 DE. En conjunt, el PRS de c-LDL explica una fracció substancialment més gran de la variabilitat fenotípica que els PRS de pressió arterial, tot i que tots tres mostren associacions altament significatives (Taula 3).

Interacció PRS * tractament

En cap dels models no es va evidenciar una interacció significativa entre el PRS i el percentatge de consum del fàrmac. El valor de la interacció amb el sexe tampoc va ser significatiu, i per aquest motiu les anàlisis no estan estratificades per sexe (Taula 4).

DISCUSSIÓ

En aquesta cohort poblacional, hem observat que els PRS de c-LDL, PAS i PAD s'associen de manera consistent amb els seus fenotips, amb un rendiment que és elevat pel PRS de c-LDL i més modest pels PRS de pressions arterials. Aquests resultats són coherents amb l'evidència prèvia que indica un pes genètic relativament més elevat

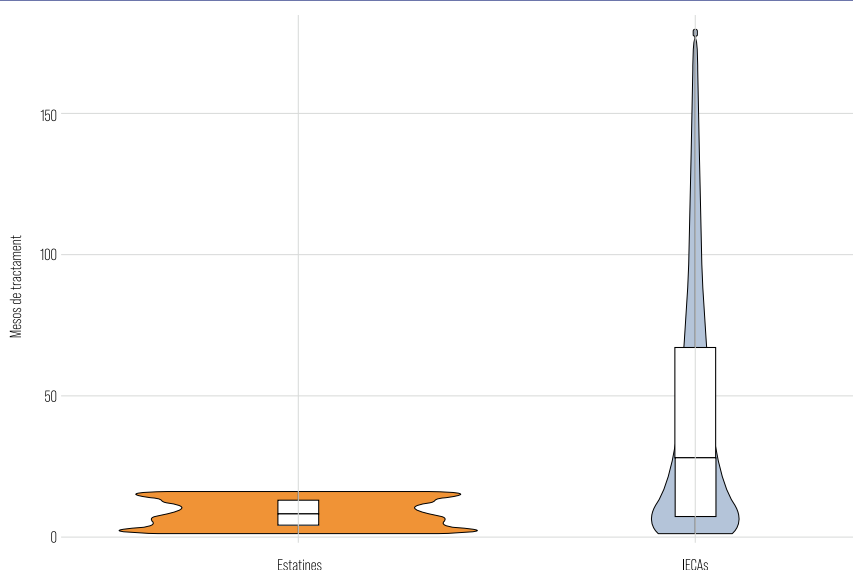
en els nivells de lípids que en la pressió arterial, i situen els nostres PRS dins dels rangs d'efecte esperables per a trets complexos mesurats a la pràctica clínica.

Malgrat aquesta associació robusta, no hem detectat interaccions estadísticament significatives entre els PRS i el grau de consum dels fàrmacs estudiats. En el cas de les estatines, l'efecte del PRS de c-LDL sobre els nivells de c-LDL es manté pràcticament invariant al llarg de l'espectre d'adherència. Aquesta absència d'interacció és coherent amb la farmacogenòmica de resposta a estatines, on fins i tot metaanàlisis GWAS que integren diferents assaigs clínics i estudis de cohort han identificat poques variants replicades (APOE, LPA, SORT1/CELSR2/PSRC1, SLCO1B1) i expliquen només una petita part de la variabilitat en la reducció de c-LDL, la qual cosa limita la capacitat d'un PRS "de risc" per predir la magnitud de resposta bioquímica al fàrmac²⁰. Un patró similar s'observa pels IECA: el PRS de PAS i el de PAD conserven pendents positives sobre les respectives pressions, i el consum de IECA s'associa a canvis modestos en PAS, sense evidència d'efecte modificador del PRS. Aquests resultats suggereixen que els PRS descriuen sobretot el to constitucional del

fenotip (predisposició basal), mentre que l'efecte farmacològic mitjà opera de manera similar entre individus amb diferent risc genètic agregat. En IECA, la literatura de farmacogenòmica mostra resultats inconsistents i, globalment, manca d'algoritmes genètics robustos que modulin de manera replicable la resposta al tractament, fet que concorda amb els nostres models sense interacció significativa²¹. Des d'un punt de vista clínic, això implica que el benefici esperable del tractament (reducció de c-LDL o de pressió arterial) no depèn, de forma detectable, del nivell de risc genètic del factor de risc, almenys quan la resposta s'avalua en termes de biomarcadors rutinaris com el c-LDL i les pressions arterials.

És important distingir que alguns estudis de prevenció han descrit que un PRS de risc coronari pot identificar subgrups amb més benefici clínic d'estatines en termes d'esdeveniments (més reducció relativa i absoluta en els de risc genètic alt), tot i que les reduccions de c-LDL per l'estatina són similars entre categories de risc; per tant, la modulació observada és de benefici clínic, no de canvi de biomarcador, i això pot explicar per què en la nostra anàlisi centrada en c-LDL no observem interaccions PRS×adherència fàrmac^{22,23}.

Figura 3. Comparació dels mesos de tractament entre estatines i IECA



Hi ha altres raons plausibles que podrien explicar l'absència d'interaccions. Primer, l'heterogeneïtat farmacològica dins de classe (p. ex., diferents estatines, dosis i intensitats) i la co-mediació poden diluir els efectes específics. Segon, la nostra anàlisi es focalitzava en PRS de factor de risc basal, no en PRS dissenyats per a resposta farmacològica; per tant, és plausible que les variants genètiques que capten predisposició a c-LDL o pressió arterial no siguin les mateixes que condicionen la magnitud de la resposta a una estatina o a un IECA. En conjunt, els nostres resultats s'alineen amb la literatura: els PRS tenen capacitat pronòstica sobre els trets (més alta per c-LDL que per PAS/PAD), però l'efecte farmacològic mitjà de les estatines i dels IECA sobre els nivells de c-LDL i pressió arterial no sembla dependre del nivell de risc poligènic quan s'avalua a escala de biomarcador.

Els nostres resultats també mostren diferències basals importants entre consumidors i no consumidors, consistents amb confusió per indicació: els tractats són més grans, amb més comorbiditat cardiometabòlica i perfils de risc menys favorables, i presenten una incidència de malaltia coronària superior en el seguiment. Aquest context reforça la utilitat d'ajustar i interpretar acuradament els models, i explica per què l'adherència s'associa amb millors perfils de risc, independentment del PRS. Alhora, la persistència del tractament és marcadament superior per a IECA que per a estatines, un patró coherent amb la pràctica clínica i que pot condicionar el control a llarg termini dels factors de risc.

Des d'una perspectiva translacional, els PRS de c-LDL i de pressió arterial poden tenir un valor pronòstic i ajudar a estratificar el risc basal, però, amb les dades actuals, no justifiquen ajustar la presa de decisions terapèutiques (p. ex., intensitat d'estatina o inici de IECA) en funció d'un efecte modificador del PRS. Futures investigacions haurien

Taula 1: Descriptiva sociodemogràfica i de factors de risc basals i el seguiment, de consumidors (molt adherents i poc adherents) d'estatines vs. no consumidors d'estatines.

	No consumidors estatines N=3817 (70.2%)	Consumidors estatines		p. overall
		Adherència < 70% N=1023 (18.8%)	Adherència ≥ 70% N=600 (11.0%)	
Sexe, dones N (%)	2086 (54.7%)	523 (51.1%)	264 (44.0%)	<0.001
Edat, anys ^a	52.8 (12.4)	57.7 (10.6)	61.4 (9.95)	<0.001
Nivell educatiu, N (%)				
Sense estudis	71 (1.88%)	39 (3.84%)	23 (3.90%)	
Estudis primaris	1338 (35.4%)	471 (46.4%)	317 (53.7%)	
Estudis secundaris	1222 (32.4%)	296 (29.2%)	142 (24.1%)	
Estudis superiors	1142 (30.3%)	208 (20.5%)	107 (18.1%)	
Activitat física, kcal/dia ^a	314 (342)	327 (394)	332 (338)	0.366
Tabac, N (%)	860 (22.7%)	255 (25.0%)	116 (19.5%)	0.040
Antecedents d'hipertensió, N (%)	968 (25.5%)	439 (43.2%)	291 (48.7%)	<0.001
Tractament per la hipertensió, N (%)	98 (2.60%)	78 (7.75%)	84 (14.3%)	<0.001
Antecedents de dislipèmia, N (%)	795 (21.0%)	553 (54.2%)	377 (63.3%)	<0.001
Tractament pel colesterol, N (%)	148 (3.95%)	246 (24.5%)	214 (36.4%)	<0.001
Antecedents de diabetis, N (%)	256 (6.87%)	180 (17.9%)	162 (27.4%)	<0.001
Tractament per la diabetis, N (%)	98 (2.60%)	78 (7.75%)	84 (14.3%)	<0.001
Pes, kg ^a	72.4 (14.5)	74.5 (14.3)	76.1 (14.4)	<0.001
Alçada, cm ^a	165 (9.56)	163 (9.23)	163 (9.03)	<0.001
Índex massa corporal, kg/m ² ^a	26.6 (4.53)	28.1 (4.69)	28.6 (4.52)	<0.001
Pressió arterial sistòlica, mmHg ^a	123 (20.2)	133 (19.6)	137 (21.4)	<0.001
Pressió arterial diastòlica, mmHg ^a	77.6 (10.9)	81.9 (10.7)	81.6 (10.9)	<0.001
Colesterol total, mg/dl ^a	203 (38.0)	230 (45.5)	225 (42.2)	<0.001
Colesterol HDL, mg/dl ^a	53.9 (13.8)	50.4 (13.9)	49.7 (13.0)	<0.001
Colesterol LDL, mg/dl ^a	129 (33.5)	153 (39.8)	148 (37.8)	<0.001
Triglicèrids, mg/dl ^b	87.0 (65.0;119)	114 (83.0;153)	113 (84.0;155)	<0.001
Creatinina, mg/dl ^a	0.91 (0.19)	0.89 (0.18)	0.92 (0.23)	0.246
Glucèmia, mg/dl ^a	95.3 (20.8)	104 (33.2)	109 (34.0)	<0.001
Antecedent d'ictus, N (%)	64 (1.87%)	20 (1.98%)	22 (3.70%)	0.015
Antecedent de malaltia coronària, N (%)	42 (1.22%)	29 (2.87%)	40 (6.73%)	<0.001
Estat vital viu, N (%)	3155 (82.7%)	849 (83.0%)	427 (71.2%)	<0.001
Causa de mort, N (%)				
Malaltia coronària	30 (5.70%)	13 (12.1%)	13 (11.4%)	
Ictus	14 (2.66%)	2 (1.87%)	6 (5.26%)	
Altres malalties cardiovasculars	87 (16.5%)	17 (15.9%)	22 (19.3%)	
Càncer	198 (37.6%)	29 (27.1%)	30 (26.3%)	
Altres causes	197 (37.5%)	46 (43.0%)	43 (37.7%)	
Malaltia coronària al seguiment, N (%)	74 (1.94%)	103 (10.1%)	70 (11.7%)	<0.001
Consum d'estatines, % ^a	-	35.2 (21.8)	84.8 (8.12)	0.000

^a Mitjana (DE); ^b Mediana [rang interquartílic].

Taula 2: Descriptiva sociodemogràfica i de factors de risc basals i el seguiment, de consumidors (molt adherents i poc adherents) de IECA vs. no consumidors de IECA.

	No consumidors IECA	Consumidors IECA		p.overall
		Adherència < 70%	Adherència ≥ 70%	
	N=3751 (69.0%)	N=1109 (20.4%)	N=580 (10.6%)	
Sexe, dones N (%)	2070 (55.2%)	536 (48.3%)	267 (46.0%)	<0.001
Edat, anys ^a	52.7 (12.1)	59.2 (11.0)	58.7 (12.0)	<0.001
Nivell educatiu, N (%)				
Sense estudis	75 (2.02%)	45 (4.10%)	13 (2.28%)	
Estudis primaris	1309 (35.2%)	528 (48.1%)	289 (50.8%)	
Estudis secundaris	1183 (31.9%)	314 (28.6%)	163 (28.6%)	
Estudis superiors	1146 (30.9%)	208 (19.0%)	103 (18.1%)	
Activitat física, kcal/dia ^a	313 (344)	338 (392)	319 (315)	0.117
Tabac, N (%)	878 (23.6%)	234 (21.3%)	119 (20.6%)	0.113
Antecedents d'hipertensió, N (%)	811 (21.7%)	572 (51.9%)	315 (54.4%)	<0.001
Tractament per la hipertensió, N (%)	505 (13.6%)	354 (32.6%)	208 (36.4%)	<0.001
Antecedents de dislipèmia, N (%)	1070 (28.7%)	491 (44.6%)	164 (28.5%)	<0.001
Tractament pel colesterol, N (%)	324 (8.78%)	227 (21.0%)	57 (10.0%)	<0.001
Antecedents de diabetis, N (%)	295 (8.05%)	213 (19.6%)	90 (15.6%)	<0.001
Tractament per la diabetis, N (%)	121 (3.27%)	96 (8.85%)	43 (7.52%)	<0.001
Pes, kg ^a	72.0 (14.4)	75.8 (14.7)	75.8 (14.0)	<0.001
Alçada, cm ^a	165 (9.50)	163 (9.35)	163 (9.32)	<0.001
Índex massa corporal, kg/m ² ^a	26.5 (4.49)	28.5 (4.74)	28.4 (4.47)	<0.001
Pressió arterial sistòlica, mmHg ^a	122 (20.0)	137 (18.9)	137 (18.6)	<0.001
Pressió arterial diastòlica, mmHg ^a	76.8 (10.7)	83.4 (10.3)	83.7 (10.3)	<0.001
Colesterol total, mg/dl ^a	209 (40.9)	218 (43.1)	208 (41.4)	<0.001
Colesterol HDL, mg/dl ^a	53.7 (13.9)	50.1 (13.4)	51.7 (13.7)	<0.001
Colesterol LDL, mg/dl ^a	134 (36.2)	142 (37.7)	134 (36.2)	<0.001
Triglicèrids, mg/dl ^b	89.0 [66.0;124]	108 [81.0;147]	96.0 [73.0;133]	<0.001
Creatinina, mg/dl ^a	0.91 (0.19)	0.89 (0.18)	0.90 (0.19)	0.191
Glucèmia, mg/dl ^a	95.8 (21.4)	105 (34.9)	103 (27.8)	<0.001
Antecedent d'ictus, N (%)	60 (1.77%)	23 (2.11%)	23 (4.11%)	0.002
Antecedent de malaltia coronària, N (%)	62 (1.83%)	34 (3.12%)	15 (2.68%)	0.030
Estat vital viu, N (%)	3123 (83.3%)	866 (78.1%)	442 (76.2%)	<0.001
Causa de mort, N (%)				
Malaltia coronària	36 (7.35%)	12 (7.64%)	8 (8.00%)	
Ictus	10 (2.04%)	8 (5.10%)	4 (4.00%)	
Altres malalties cardiovasculars	68 (13.9%)	32 (20.4%)	26 (26.0%)	
Càncer	181 (36.9%)	48 (30.6%)	28 (28.0%)	
Altres causes	195 (39.8%)	57 (36.3%)	34 (34.0%)	
Malaltia coronària al seguiment, N (%)	98 (2.61%)	105 (9.47%)	44 (7.59%)	<0.001
Consum de IECA, % ^a	-	25.7 (22.2)	88.4 (9.84)	0.000

^a Mitjana (DE); ^b Mediana [rang interquartilic].

d'avaluar els PRS específics de resposta al fàrmac, incorporar variants farmacocinètiques i farmacodinàmiques conegudes, considerar dosi-resposta i més especificitat temporal en la vinculació biomarcador-exposició, i explorar altres tipus de models, o bé basats en aprenentatge automàtic que puguin capturar altres tipus d'interaccions.

Fortaleses i limitacions

L'estudi presenta fortaleses rellevants: una cohort poblacional ben caracteritzada, enllaç amb registres mèdics electrònics de farmàcia i hospitals durant més d'una dècada i utilització de PRS basats en estudis GWAS recents i de gran mida mostral. També hi ha limitacions: la naturalesa observacional no permet excloure del tot el biaix residual; l'adherència s'ha aproximat a partir de dispensacions, fet que pot infra/sobreestimar l'exposició real; la finestra temporal entre mesura del biomarcador i dispensació pot introduir desalineació temporal; i l'anàlisi d'interacció s'ha modelat principalment de forma lineal, sense explorar en profunditat no-linealitats. A més, l'estimació d'efectes d'interacció és sensible a la potència efectiva després de pèrdues per valors perduts i a l'estratificació per subgrups. Finalment, la generalització es limita, sobretot, a població majoritàriament d'ascendència europea i al context assistencial català.

CONCLUSIONS

En una cohort poblacional amb 15 anys de seguiment farmacològic, els PRS de c-LDL, PAS i PAD es van associar de manera consistent amb els respectius biomarcadors, però no van mostrar evidència d'efecte modificador de la resposta a estatines ni IECA. Aquestes troballes donen suport a l'ús dels PRS per a estratificació de risc, més que en personalitzar la intensitat terapèutica d'aquestes classes farmacològiques, i assenyalen línies clares per a futurs estudis centrats en la genètica de resposta al tractament.

FINANÇAMENT

Aquest projecte s'ha desenvolupat gràcies a una beca de projectes del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona l'any 2024; ajuts de l'Institut de Salut Carlos III i del Fons Europeu de Desenvolupament Regional (Proyecto de Investigación de Medicina Personalizada de Precisión PMP22/00033, i CIBERCV CB16/11/00229 i CB16/1100246), i mitjançant una subvenció de la Generalitat de Catalunya a través de l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2021SGR144).

AGRAÏMENTS

A tots els participants i col·laboradors de l'estudi REGICOR. ■

Taula 3: Rendiment PRS

	PRS c-LDL (c-LDL, mg/dL)	PRS PAS (PAS, mmHg)	PRS PAD (PAD, mmHg)
β per 1 DE (IC95%)	12.9 (12.2-13.7)	3.97 (3.53-4.41)	2.33 (2.12-2.56)
R ²	0.117	0.03	0.04
F-statistic	1154	314	425

PRS, Polygenic Risk Score; c-LDL, colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat; PAD, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; IC95%, interval de confiança del 95%.

Taula 4: Resultats interacció PRS

PRS	Exposició	p valor interacció
PRS-c-LDL	% consum estatines	0.526
PRS-PAS	% consum IECA	0.157
PRS-PAD	% consum IECA	0.552

PRS, Polygenic Risk Score; c-LDL, colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat; PAD, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica.

Bibliografia

- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016, 37(42):3232-3245.
- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J: Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013, 66(6):472-481.
- Hernández Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, Civeira F, Moure R, Marrugat J: Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019, 72(11):916-924.
- Yu E, Malik VS, Hu FB: Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018, 72(8):914-926.
- Consumo de fármacos hipolipemiantes en España. [https://app.powerbi.com/viewr=eyJrjoiMzZkOWViMTkt0GExYy000WM2LWewNTktNDAYjk5YzljNWNhliwid-Ci6jJkM21MGUwLWJZQzQtNGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc-3MDg5YyIsImMiOj9]]
- Consumo de fármacos utilizados en hipertensión en España.
- Duarte JD, Cavallari LH: Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol* 2021, 18(9):649-665.
- Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górzynska M, Gluba-Brzózka A: Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *Int J Mol Sci* 2020, 21(13).
- Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, Van Driest SL: Pharmacogenomics. *Lancet* 2019, 394(10197):521-532.
- Volpi S, Bult CJ, Chisholm RL, Deverka PA, Ginsburg GS, Jacob HJ, Kasapi M, McLeod HL, Roden DM, Williams MS et al: Research Directions in the Clinical Implementation of Pharmacogenomics: An Overview of US Programs and Projects. *Clin Pharmacol Ther* 2018, 103(5):778-786.
- Shahabi P, Dubé MP: Cardiovascular pharmacogenomics; state of current knowledge and implementation in practice. *Int J Cardiol* 2015, 184:772-795.
- Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR, Chasman DI, Zhou K, Arsenault BJ, Donnelly LA et al: Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun* 2014, 5:5068.
- Schelleman H, Klungel OH, Wittteman JC, Breteler MM, Yazdanpanah M, Danser AH, Hofman A, van Duijn CM, de Boer A, Stricker BH: Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or betablockers. *Eur J Hum Genet* 2007, 15(4):478-484.
- Dégano IR, Herrera-Marín N, Subirana I, et al. Cohort Profile: The Girona Heart Registry. *Int J Epidemiol*. 2025;54(4):dyaf116.
- García-Gil M, Comas-Cufí M, Blanch J, Martí R, Ponjoan A, Alves-Cabratos L, Petersen I, Marrugat J, Elosua R, Grau M et al: Effectiveness of Statins as Primary Prevention in People With Different Cardiovascular Risk: A Population-Based Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther* 2018, 104(4):719-732.
- Aragam KG, Jiang T, Goel A, et al. Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants. *Nat Genet*. 2022;54(12):1803-1815.
- Graham SE, Clarke SL, Wu KH, Kanoni S, Zajac GJM, Ramdas S, Surakka I, Ntalla I, Vedantam S, Winkler TW et al: The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature* 2021, 600(7890):675-679.
- Keaton JM, Kamali Z, Xie T, et al. Genome-wide analysis in over 1 million individuals of European ancestry yields improved polygenic risk scores for blood pressure traits. *Nat Genet*. 2024;56(5):778-791.
- Ge T, Chen CY, Ni Y, Feng YA, Smoller JW. Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. *Nat Commun*. 2019;10(1):1776.
- Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014;5:5068.
- Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:341-359.
- Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385(9984):2264-2271.
- Marston NA, Pirruccello JP, Melloni GEM, et al. Predictive Utility of a Coronary Artery Disease Polygenic Risk Score in Primary Prevention. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):130-137.



cofb.org