



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## UN CAS CLÍNIC SOBRE EL CONSUM DE RISC D'ALCOHOL COM A EINA DE CONEIXEMENTS EN EL GRAU DE FARMÀCIA

(Continguts Docents)

Informe final del projecte 2012PID-UB/157

Novembre 2016

### Responsable del projecte:

Trinitat Cambras Riu

### Participants:

Alegret Jorda, Marta  
Amat Tuson, Mercedes  
Arró Plans, Montserrat  
Badia Palacin, Josefa  
Baldoma Llavines, Laura  
Caelles Franch, Carme  
Campanera Alsina, Josep Maria  
Canudas Teixido, Anna Maria  
Casamitjana Badia, Nuria  
Castell Escuer, Margarida  
Castellote Bargallo, Maria Cristina  
Ciudad Gomez, Carlos Julian  
Diaba, Faiza  
Diez Pascual, Anna  
Diez Noguera, Antoni  
Dinares Mila, M.Immaculada  
Egea Gras, Antonia  
Fernandez Lastra, Cecilia  
Ferrer Codina, Albert  
Ferrer Roig, Ruth  
Franch Masferrer, Àngels  
Gimenez Claudio, Rosa  
Gomez Catalan, Jesus  
Griera Farres, Rosa  
Haro Bautista, Diego  
Laguna Egea, Juan Carlos  
Llobet Mallafre, Juan Maria

Llor Brunes, Nuria  
March Pujol, Antonia  
Mariño Hernandez, Eduardo Luis  
Marrero González, Pedro  
Martin Venegas, Raquel  
Meton Teijeiro, Isidoro  
Mitjans Arnal, Montserrat  
Modamio Charles, Pilar  
Moreno Aznarez, Juan Jose  
Muñoz Juncosa, M.Montserrat  
Noe Mata, Veronica  
Pelegri Gabalda, Carme  
Perez Cano, Francisco Jose  
Pique Benages, Esther  
Prat Aixela, Josefa  
Pubill Sanchez, David  
Rimbau Barreras, Victor  
Rodriguez Rubio, Joan Carles  
Rodamilans Perez, Miguel  
Serra Cucurull, Dolores  
Tauler Girona, Albert  
Vazquez Baanante, Isabel  
Vazquez Carrera, Manuel  
Vilaplana Hortensi, Jordi  
Vinardell Martinez-Hidalgo, Pilar  
Zulaica Gallego, Ester



## Índex de continguts

1.	Introducció .....	1
2.	Descripció del cas clínic.....	2
3.	Continguts per assignatures (per ordre dins del grau): .....	6
3.1.	Bioquímica.....	6
3.2.	Fisiologia i Fisiopatologia I.....	14
3.3.	Tècniques Instrumentals .....	19
3.4.	Fisiologia i Fisiopatologia II.....	21
3.5.	Experimentació en Química Orgànica i Farmacèutica .....	36
3.6.	Fisiologia i Fisiopatologia III.....	41
3.7.	Farmacologia General .....	45
3.8.	Farmacologia i Terapèutica I .....	48
3.9.	Farmacologia i Terapèutica II .....	55
3.10.	Toxicologia.....	60
3.11.	Bioquímica Clínica i Patologia Molecular .....	75
3.12.	Biotecnologia Farmacèutica-Recerca .....	80
3.13.	Farmàcia Assistencial .....	89
3.14.	Estades en Pràctiques Tutelades.....	93
4.	Difusió dels resultats.....	107



## 1. Introducció

El cas clínic sobre consum d'alcohol va ser desenvolupat durant els cursos acadèmics 2010-11 fins al 2015-16 a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, dins del marc del projecte 2012PID-UB/157, què va ser continuïtat del projecte 2011PID-UB/19. La llarga durada del desenvolupament del projecte és deguda a les seves particulars característiques: Es tracta d'un projecte transversal implementat entre 14 assignatures del grau de farmàcia, amb la finalitat d'establir un fil conductor entre elles i trencar la percepció per part dels estudiants de les assignatures com a compartiments estancs.

Es va triar el tema de consum de risc d'alcohol per ser un tema d'amplia repercussió social i pel seu caràcter multidisciplinar, què permet ser tractat des de moltes assignatures. Els estudiants van començar el cas clínic a primer curs i el van acabar quan feien cinquè. A més, cada curs acadèmic, el cas va ser presentat als nous estudiants de primer curs. Per tant en aquests moments el cas s'ha impartit a una promoció sencera d'estudiants i 4 promocions més l'estan realitzant.

La realització d'aquest projecte ha estat complexa pel gran nombre de professorat i assignatures implicades en la implementació del cas clínic i per aquest motiu el informe final es presenta en dos documents complementaris: Aquest i el publicat a quaderns de docència (editorial octedro).

La estratègia docent i la implementació del cas clínic com a eina d'aprenentatge i la avaluació del projecte es troba publicada als "quaderns de docència", mentre que en el present document es mostren específicament els continguts docents de cada una de les assignatures participants (juntament amb la descripció del cas clínic) per tal que puguin servir com a pauta orientativa en altres facultats de Farmàcia o ensenyaments de Ciències de la Salut.

## 2. Descripció del cas clínic.

El cas clínic sobre el consum d'alcohol, va ser elaborat pel professorat de l'equip CCT-FARMA i supervisat pel Dr. Antoni Gual, Cap de la Unitat de Conductes Addictives del Hospital Clínic de Barcelona i del IDIBAPS, que va assegurar que fos adaptat a la realitat clínica.

### Descripció del cas:

En Sam es va iniciar en el consum d'alcohol als 13 anys. Al principi, aquest consum es limitava als caps de setmana o a un consum relacionat amb les seves sortides festives. Progressivament, i sobre tot després del seu ingrés a la universitat, augmenta el consum d'alcohol, i als 20 anys arriba a superar els 40 g/dia. Independentment d'aquest consum diari, els caps de setmana fa freqüents intoxicacions etíliques, amb pèrdua de memòria i ressaca. La seva mare està preocupada perquè està prim i menja molt poc i li demana que consulti amb el seu metge de capçalera del CAP. De mala gana accedeix a la demanda de la seva mare, i consulta amb el seu metge. La analítica bàsica en sèrum mostra una moderada hipoglucèmia, 62 mg/dL (VR: 65-105) acompanyada d'un discret augment dels enzims hepàtics com la  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT) 75 U/L (VR: 7-55) i les transaminases [Alanina-aminotransferasa ALT (GPT) 36 U/L VR: 7-27 i Aspartato-aminotransferasa AST (GOT) 41 U/L VR: 10-30] i en orina una cetonúria positiva. En Sam admet que: "beu de forma normal, i en algunes ocasions beu molt, però que està segur que ho controla". Aquests resultats i les declaracions d'en SAM fan que el metge li faci un Test Audit (Alcohol Use Disorders Identification Test) per a la detecció de consum excessiu d'alcohol i sol·liciti una determinació en sèrum de Transferrina deficient en carbohidrats TDC per identificar si fa un consum elevat o mitjà d'etanol. El resultat de l'Audit de 12 (Valor de Tall > 8) i de la TDC de 9,7 U/L (VR: <6), confirmen que fa un consum excessiu d'alcohol.

En Sam te 25 anys i ha iniciat una relació de parella amb una antiga companya de la Facultat. Segueix pensant que la ingesta que fa d'alcohol es normal, però supera amb escreix el consum de 80 g d'alcohol al dia. La seva companya, la Mary, és abstèmia, però lentament s'inicia al consum d'alcohol induïda per en Sam. Aproximadament cinc anys després comença a tenir problemes a la seva feina, absentisme laboral, pèrdua de memòria, dificultat per concentrar-se, etc, motius pels que decideix consultar amb el seu metge de capçalera. A l'exploració física el metge no detecta greus patologies, però durant l'anamnesi i a la pregunta sobre si beu molt, li respon que una quantitat normal. El metge li demana unes proves analítiques, en les que li detecta una moderada hepatopatia. En la següent visita, el metge de capçalera li pregunta de forma més orientada sobre el seu consum d'alcohol. Finalment la Mary reconeix que te un problema amb l'alcohol i accepta posteriorment rebre tractament en una Unitat d'Alcoholologia per resoldre el que ella en diu un problema d'abús amb l'alcohol. Durant un parell d'anys s'alternen els períodes d'abstinència i recaigudes, en els que en Sam juga un paper molt important, no donant-li importància al consum d'alcohol de la seva parella, i sempre justificant que el consum moderat és bo per a la salut. La Mary, a petició del seu terapeuta, demana a en Sam que tots dos entrin al programa de la Unitat d'Alcoholologia per tractar el seu problema d'addicció (dependència) a l'alcohol conjuntament, i en Sam li diu que ell no te cap problema amb l'alcohol, i que el seu consum és un consum normal. Quan la Mary comença a millorar i

veu amb claredat que si ell no es tracta, ella difícilment se'n sortirà si segueix amb ell, li demana que es posi en tractament. En Sam li diu que no i reitera l'argumentació anteriorment utilitzada. Aquesta negativa fa que la Mary prengui la decisió irrevocable de deixar en Sam. En Sam després d'aquesta separació inicia un procés depressiu que combat augmentant de forma incontrolada el consum d'alcohol. Un dia després d'una ingesta molt important d'alcohol, cau al carrer en estat de coma. El recull una ambulància que el trasllada a l'hospital més proper, en el que li diagnostiquen un coma etílic amb una concentració d'alcohol en sang de 4,2 g/L. El Servei d'Urgències controla i tracta el seu coma i posteriorment és traslladat al Servei de Psiquiatria. En el Servei de Psiquiatria se li aconsella que continuï voluntàriament ingressat uns dies per evitar una possible síndrome d'abstinència, i iniciar un procés terapèutic que posteriorment continuarà de forma ambulatoria en la Unitat d'Alcoholologia del mateix hospital en el que es tracta la Mary. La seva resposta és idèntica a la que li va fer, en el seu moment, a la Mary "jo no tinc cap problema amb l'alcohol", "vaig prendre alcohol per oblidar el meu problema sentimental, i prou", "simplement em vaig passar", "això no vol dir que sigui un alcohòlic viciós".

Durant l'estada en el Servei de Psiquiatria l'equip de medicina interna li fa una anamnesi i una exploració clínica i li demana unes proves analítiques complementàries. En l'analítica de sang es detecten un seguit de variables alterades:

El sèrum mostra una moderada hipoglucèmia, 59 mg/dL (VR:65-105) acompanyada d'un discret augment dels enzims hepàtics ( $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT) 87 U/L (VR:7-55) i de les transaminases [Alanina-aminotransferasa ALT (GPT) 45 U/L VR: 7-27 i Aspartato-aminotransferasa AST (GOT) 57 U/L VR: 10-30]. En orina es detecta una cetonúria positiva.

Davant d'aquestes troballes, el metge internista de la Unitat d'Alcoholologia demana una Punció Biòpsia Hepàtica (PBH). El resultat mostra que histològicament és compatible amb un fetge gras amb grans inclusions de vacúols lipídics en els hepatòcits.

El terapeuta de la Unitat d'Alcoholologia, comenta a en Sam, que aquesta és la fase prèvia d'una patologia més greu que és la cirrosi hepàtica.

Durant un breu temps en Sam es manté abstemi, però ràpidament torna a consumir alcohol. Aquests períodes cada vegada són més curts i es relacionen amb la pèrdua de diferents ocupacions. Cada vegada la seva feina és de menys responsabilitat, fins que els períodes de baixa són mes llargs que els d'activitat laboral. Canvia en diferents ocasions de domicili per impagament del lloguer i d'altres rebuts. Finalment i pel què ell en diu mala sort i que els seus "jefes" no l'entenen, torna a casa dels pares. En aquest moment en Sam ja te 35 anys.

El cicle de períodes d'abstinència i noves recaigudes es continua a casa dels seus pares durant uns quants anys.

Durant aquest temps coneix a una noia amb la que inicia una relació relativament estable, però que ella finalitza bruscament al detectar una gelosia extrema infundada per part d'en Sam.

Als 42 anys en Sam, i a petició de la seva família, consulta amb un neuròleg la seva simptomatologia actual, de la que ell no n'és conscient: confusió mental, amnèsia (amb pèrdua permanent de fragments de la memòria) i deteriorament de la memòria recent. La seva germana que l'acompanya a la consulta, li diu al neuròleg que en Sam es mostra apàtic i amb poca capacitat d'atenció. Li costa molt aprendre tasques relativament simples i que a vegades inventa falsos records. A l'exploració neurològica l'especialista detecta: atàxia, lentitud per caminar, moviments oculars ràpids i tremolosos i una certa paràlisi dels músculs dels ulls.

L'anàlisi clínica sol·licitada posteriorment, confirma un moderat increment dels valors dels enzims hepàtics respecte d'anteriors analítiques i una anèmia megaloblàstica amb macrocitosis i un Volum Corpuscular Mig (VCM) dels eritròcits de 105 fL.

Davant d'aquests resultats analítics, el neuròleg indica un seguit proves per confirmar un possible dèficit d'algunes vitamines del grup B (B1 tiamina i B6 piridoxina), i àcid fòlic. Els resultats evidencien una disminució en la concentració sanguínia d'aquestes tres vitamines i especialment d'àcid fòlic.

Als 44 anys, en Sam continua vivint amb la seva germana amb la condició que s'incorpori en un grup de teràpia, en concret en alcohòlics anònims. En Sam accepta. S'incorpora a un grup d'alcohòlics anònims, i els primers mesos es manté abstemi. Posteriorment fa diversos episodis d'abstinència i recaigudes. Finalment demana l'ingrés en una Unitat hospitalària d'alcoholologia d'un hospital públic. En aquesta Unitat, l'equip de medicina interna li fa una anamnesi i exploració clínica i li demana unes proves analítiques complementàries. En sang es detecten un seguit d'alteracions, que fan pensar al seu metge que pot tenir una hepatopatia alcohòlica:

El sèrum mostra una moderada hipoglucèmia, 60 mg/dL (VR:65-105) acompanyada d'un important augment dels enzims hepàtics  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT) 180 U/L (VR:7-55) i les transaminases [Alanina-aminotransferasa ALT (GPT) 82 U/L VR: 7-27 i Aspartat-aminotransferasa AST (GOT) 97 U/L VR: 10-30] i en orina una cetonúria positiva. Davant d'aquestes troballes el metge internista de la Unitat d'alcoholologia li demana una Punció Biòpsia Hepàtica (PBH), en sospitar una possible hepatopatia alcohòlica.

El terapeuta de la unitat d'alcoholologia comenta a en Sam, que el consum continuat de d'alcohol pot produir-li una cirrosis hepàtica, i problemes cardiovasculars com hipertensió.

Als 47 anys, el consum d'alcohol diari sobrepassa els 200 g/dia. Així, després de molts problemes, entre ells el quadre neurològic descrit anteriorment, decideix que ha de reiniciar una nova vida, i que per això precisa deixar de beure, i sense consultar-ho amb ningú decideix començar, el que denomina "el projecte de la seva vida". Se'n va a dormir, i aproximadament 12 hores després inicia un quadre d'ansietat, depressió, dificultat per pensar amb claredat, fatiga, irritabilitat i canvis emocionals ràpids. Aquests signes psicològics s'acompanyen de signes físics moderats, com: pell freda, pupil·les dilatades, mal de cap, inapetència, nàusees i vòmits, sudoració profusa i tremolors en les mans i altres parts del cos. Intenta suportar-ho, i així es manté unes 24 h. A partir aproximadament de les 36 h, comença a patir un quadre d'agitació intensa confusió i al·lucinacions, febre i convulsions. La seva germana amb la que conviu des de fa 6 anys, en observar aquest quadre clínic truca als serveis d'emergència.



Quan el Sam té ja 52 anys, truca al Serveis d'Urgència un dissabte per la nit, queixant-se de palpitations, dolor al pit i mareig. Quan arriba l'equip del 061, els hi diu que ha estat malalt per un refredat durant l'última setmana, amb congestió nasal, esternuts, tos i febre. Els hi comenta que aquesta nit s'ha pres un medicament per baixar la temperatura però, es troba molt pitjor. Poc després de prendre la medicació es va sentir calent, dèbil, i tenia la pell envermellida, palpitations, dolor toràcic, mareig, nàusees i vòmits. El serveis mèdics li apliquen una monitorització cardíaca i detecten una taquicàrdia sinusal amb un ritme de 127 bpm, una freqüència respiratòria de 22 rpm, i una pressió arterial de 100/65 mm Hg. En aquest moment en Sam es troba ansiós i amb un moderat destret respiratori. La seva pell està calenta i envermellida. Els serveis mèdics li col·loquen un catèter intravenós perifèric. En Sam relata en aquest moment una història de gran consum d'alcohol i de tabac i els hi diu: "Però jo vaig deixar de beure, el meu metge em va donar una medicina que em fa deixar de beure i no he pres ni una gota de licor en dues setmanes". Finalment reconeix que tot i que portava molts dies sense beure, havia consumit alcohol. "Vaig pensar que no em faria mal prendre unes copetes, després de tant de temps, tot i que el meu metge em va prohibir consumir alcohol perquè ho podria passar molt malament mentre prenguéss la medicació".

Abreviatures:

VR: Valors de Referència (Interval de referència)

$\gamma$ GT o GGT: Gamma-glutamilttransferasa. Gamma-glutamilt-transpeptidasa. EC 2.3.2.2. VR:7-55 U/L

ALT: Alanina-aminotransferasa. EC 2.6.1.2 (anteriorment coneguda com: Transaminasa glutàmic-pirúvica GPT). VR: 7-27 U/L

AST: Aspartat-aminotransferasa. EC 2.6.1.1 (anteriorment coneguda com: transaminasa glutàmic-oxalacética GOT). VR: 10-30

VCM: Volum Corpuscular Mig. Aquest índex ens indica quin és el volum que té per mitjana cada eritròcit. Es dona en Femtolitres. VR: 85 +/- 10 fL. 1 fL= 10-15 litre

Quan les eritròcits tenen aquest volum s'anomena : NORMOCITOSI

Quan el volum és més gran que el volum normal s'anomena: MACROCITOSI.

Quan el volum és més petit del valor normal s'anomena: MICROCITOSI.

PBH: Punció Biòpsia Hepàtica

TDC: Transferrina deficient en carbohidrats

rpm: respiracions per minut

bpm: batecs per minut

### **3. Continguts per assignatures (per ordre dins del grau):**

#### **3.1. BIOQUÍMICA**

##### **PROFESSORS IMPLICATS:**

Montserrat Arró  
Isabel V. Baanante  
Josefa Badía  
Laura Baldomà  
Carme Caelles  
Carlos Ciudad  
Albert Ferrer  
Rosa Giménez  
Diego Haro  
Pedro Marrero  
Isidoro Metón  
Verònica Noé  
Dolors Serra  
Albert Tauler

##### **ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:**

Des de l'inici del projecte, el cas clínic es va desenvolupar en les classes de seminaris. S'impartia un seminari específic cap a final de curs, quan els alumnes havien avançat el temari i podien integrar els coneixements de les diferents vies metabòliques alterades com a conseqüència del metabolisme de l'etanol. Durant aquesta etapa el cas clínic no va ser matèria avaluable.

Al mes de maig de 2013, el cas SAM es va adaptar al temari de l'assignatura, i a partir del curs 2014-15 es va impartir de forma integrada en diversos temes de teoria, essent matèria avaluable. L'avaluació ha consistit en tres preguntes tipus test de resposta veritable/fals, integrades en l'examen de l'assignatura.

##### **INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:**

En l'assignatura es van desenvolupar diferents aspectes del cas. SAM, a l'etapa dels 20 anys, realitzava un consum d'alcohol de més de 40 g/dia i els caps de setmana patia freqüents intoxicacions etíliques, fins i tot amb pèrdua de memòria. El consum excessiu d'alcohol va fer que en SAM presentés una pèrdua de pes considerable al patir desnutrició primària i secundària. A més, presentava alguns paràmetres analítics lleugerament alterats: hipoglucèmia moderada, augment de transaminases hepàtiques i cetonúria positiva. Essencialment, en l'assignatura de Bioquímica s'han estudiat les causes moleculars d'aquests efectes.

En la primera part del temari, on s'estudia la relació estructura-funció, es va aprofitar el cas per il·lustrar el concepte dels isoenzims i les diferències de regulació que aquests presenten, amb la descripció dels principals enzims del metabolisme de l'etanol. En la segona part s'estudien,

a nivell molecular, els efectes del consum excessiu d'alcohol en les vies metabòliques principals, especialment en condicions de dejuni. Aquestes condicions són en les que SAM es trobarà freqüentment, ja que el metabolisme de l'alcohol aporta moltes calories, però buides de precursors biosintètics, que neutralitzen la necessitat fisiològica d'ingerir nutrients. També s'analitzen les alteracions que l'alcohol produeix a nivell de regulació de les activitats enzimàtiques per dèficit de les vitamines precursors dels coenzims.

#### **OBJECTIUS A ASSOLIR:**

- Descriure el paper energètic de l'etanol en el metabolisme i la relació amb la desnutrició primària i secundària que provoca un excés de consum.
- Conèixer les vies metabòliques de l'etanol.
- Conèixer els efectes del metabolisme de l'etanol via alcohol deshidrogenasa (ADH) sobre vies metabòliques centrals: gluconeogènesi, cicle de Krebs, i degradació i síntesi de triacilglicèrids.
- Relacionar la malnutrició dels alcohòlics crònics amb les alteracions del metabolisme per dèficit de coenzims.

#### **CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA**

##### **1) Paper energètic de l'etanol en el metabolisme**

L'organisme humà té els recursos necessaris per metabolitzar l'alcohol procedent de la fermentació dels hidrats de carboni (pa, patates, sucre, etc.) que du a terme la flora bacteriana intestinal, i que és d'uns 3 g/dia aproximadament. Però aquests recursos poden ser insuficients quan s'ingereix alcohol en quantitats elevades o de forma crònica, el que provoca desequilibris metabòlics i alteracions orgàniques més o menys greus.

L'etanol és una molècula amb un alt contingut energètic ja que està poc oxidat i en oxidar-se produeix unes 7,1 Kcal per gram d'alcohol ingerit, respecte els carbohidrats (4 Kcal/g) i els greixos (9 Kcal/g). No obstant l'etanol proporciona a l'organisme calories "buides", ja que genera energia però no és un bon nutrient perquè es metabolitza a acetil-CoA. Encara que en el fetge i en el teixit adipós, l'acetil-CoA pot ser utilitzat, en petita proporció, per a la síntesi d'àcids grassos i de triglicèrids, majoritàriament aquesta molècula s'incorpora al cicle de Krebs on es produeix l'oxidació completa a CO<sub>2</sub>. Per tant, els dos carbonis de l'etanol no són pràcticament útils com a precursors biosintètics.

Degut a l'elevat poder energètic de l'etanol però a la baixa eficiència com a nutrient, un consum excessiu d'alcohol pot provocar desnutrició de dos tipus:

- **Desnutrició primària**, al proporcionar calories però cap precursor biosintètic. L'elevada energia que produeix el metabolisme de l'etanol treu la gana i desplaça la ingesta d'altres nutrients, com els carbohidrats, les proteïnes i els greixos, i per tant també de les vitamines, entre elles la vitamina A, la vitamina C i la tiamina, que s'han de prendre regularment amb la dieta.
- **Desnutrició secundària**, com a conseqüència del seu metabolisme, en afectar especialment la funció del pàncrees o de l'intestí prim, dificultant la completa digestió

o absorció dels nutrients. Els efectes secundaris de l'alcohol inclouen malabsorció de vitamines, com la tiamina i l'àcid fòlic, imprescindibles pel correcte funcionament del metabolisme cel·lular.

## 2) Vies de metabolisme de l'etanol

Quan s'ingereix etanol, una part s'absorbeix a l'estómac i una altra part al budell. Si no hi han aliments a l'estómac, l'absorció és pràcticament directe i immediata, en canvi, en presència d'aliments l'absorció de l'alcohol es retarda, però arriba igualment a la sang i es distribueix produint els seus efectes nocius en l'organisme.

El metabolisme de l'etanol té lloc quasi completament al fetge (90-95%) que té una determinada capacitat per metabolitzar l'alcohol. En condicions d'excés de l'etanol, el que no es pot metabolitzar s'acumula a la sang. Únicament una petita proporció de l'alcohol ingerit (5-10%) és eliminat sense metabolitzar a través de l'orina o mitjançant la respiració. Altres teixits (ronyó, vies respiratòries, mucosa gàstrica, teixit adipós) metabolitzen també l'etanol, però la seva contribució metabòlica és relativament petita.

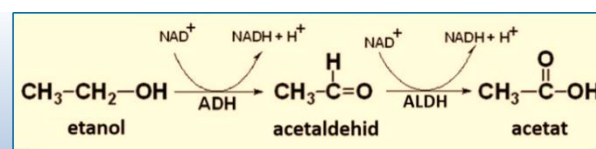
Així doncs, l'etanol s'absorbeix en el tub digestiu i es metabolitza principalment en el fetge mitjançant tres vies, localitzades en diferents compartiments subcel·lulars:

- L'activitat alcohol deshidrogenasa citosòlica (ADH), via principal del seu metabolisme.
- El sistema d'oxidació microsomal de l'etanol (MEOS) del reticle endoplasmàtic.
- L'activitat catalasa (CAT) dels peroxisomes.

Les tres vies generen un metabòlit molt tòxic, l'acetaldehid, responsable de gran part del dany cel·lular que ocasiona el consum excessiu d'etanol.

- **Oxidació hepàtica de l'etanol via alcohol deshidrogenasa citoplasmàtica (ADH)**

El primer pas del metabolisme hepàtic de l'etanol és catalitzat per l'ADH, l'enzim responsable de l'oxidació de l'etanol a acetaldehid, en presència del coenzim NAD<sup>+</sup> que es redueix a NADH (figura. 1). S'han descrit diferents isoenzims de l'ADH. De tots ells, el més actiu en el metabolisme de l'etanol és l'hepàtic, i en menys grau, el gàstric i el renal. En la mucosa gàstrica s'han trobat tres isoenzims, tots ells actius a les altes concentracions d'etanol que es poden trobar a l'estómac.



**Figura 1. Oxidació hepàtica de l'etanol via ADH**

Vora el 20% de l'alcohol ingerit és metabolitzat per l'ADH gàstrica. Aquest percentatge és relativament superior en homes que en dones, ja que els homes tenen una major proporció d'enzim. Aquest fet provoca que en les dones passi a la sang més quantitat d'alcohol sense

metabolitzar. A més d'aquesta diferència en l'expressió de l'ADH gàstrica, la diferent constitució de l'organisme femení provoca que l'alcohol afecti més a les dones que als homes, per dues causes:

- En primer lloc, perquè les dones solen tenir menys pes corporal i menys volum sanguini de distribució, de manera que la mateixa quantitat d'alcohol adquireix més concentració al seu organisme. El volum de distribució és de 0,6 l/kg en homes, i de 0,5 l/kg en dones.
- En segon lloc, els homes tenen més percentatge d'aigua corporal que les dones. Per això, a igual quantitat d'alcohol ingerit, aquest es dilueix més de manera que en els homes l'alcoholèmia és menor.

Però la major part de l'alcohol ingerit, el 80%, passa a l'intestí prim on és absorbit als 20-60 minuts i metabolitzat per part de l'ADH hepàtica. D'aquesta manera, si es beuen quantitats petites i espaiades d'alcohol, l'ADH té temps d'eliminar-lo. Però contràriament si el consum és elevat, la beguda alcohòlica porta gas, o el consum és fa en situació de dejuni, l'absorció és molt més ràpida i s'eleva considerablement els nivells d'alcohol en sang.

En el segon pas del metabolisme hepàtic de l'etanol via ADH, l'acetaldehid, producte de la reacció catalitzada per l'ADH, és transformat en acetat per l'aldehid deshidrogenasa (ALDH) (figura 1). L'acetat difon majoritàriament a la sang i es captat pel múscul i altres teixits per a ser transformat en acetil-CoA. Després, tal com s'ha esmentat anteriorment, l'acetil-CoA s'oxidarà en el cicle de Krebs per produir energia. Però si la quantitat d'alcohol ingerida és elevada o hi ha un consum crònic elevat, l'acetaldehid s'acumula en el fetge i augmenten els seus nivells en sang.

Hi ha dues isoformes d'ALDH, una mitocondrial, de baixa KM, i una citosòlica, d'alta KM, per l'acetaldehid. En persones especialment sensibles a l'alcohol, l'enzim mitocondrial és menys actiu degut a la substitució d'un únic aminoàcid, i l'acetaldehid només es pot metabolitzar per l'enzim citosòlic. Donat que la isoforma citosòlica té una KM més elevada, només arriba a una velocitat alta de catàlisi quan les concentracions d'acetaldehid són molt elevades. La conseqüència és que hi ha menys conversió d'acetaldehid a acetat. L'excés d'acetaldehid passa a la sang produint efectes fisiològics característics, com són rubor facial i taquicàrdia, inclús a l'ingerir petites quantitats d'alcohol.

Així doncs, l'activitat de l'ALDH mitocondrial hepàtica és decisiva en la determinació del grau de toxicitat de l'etanol, i sobre ella recauen factors genètics i ambientals. S'ha vist que entre un 25-50% de la població oriental, japonesos, xinesos, mongols, i indis sud-americans, tenen una mutació en el gen d'aquest enzim que pràcticament la inactiva. Aquests individus no toleren l'alcohol i la seva ingesta produeix, a més del rubor facial i la taquicàrdia, altres efectes com cefalees, nàusees, hipotensió i inclús col·lapse.

- **Oxidació de l'etanol via el sistema d'oxidació microsomal (MEOS)**

L'enzim clau del sistema MEOS és el citocrom P450 induïble per etanol (P450E1), que s'ha vist que incrementa de 4 a 10 vegades en biòpsies de fetge d'individus que havien begut recentment. La inducció d'aquest enzim contribueix a la tolerància a l'etanol que

desenvolupen els alcoholics. L'activitat d'aquest citocrom sobre l'etanol és molt més baixa que l'activitat de l'ADH, per tant únicament participa en l'oxidació de l'etanol quan les concentracions d'aquest en els teixits és molt elevada.

El citocrom P450 és una oxidasa de funció mixta, que oxida alhora dos substrats, l'etanol i el coenzim NADPH, utilitzant l'oxigen molecular. L'etanol és oxidat a acetaldehid i el NADPH a NADP+. La reacció produeix peròxid d'hidrogen, que és substrat de l'activitat catalasa, però també produeix radicals lliures d'oxigen, com el superòxid i els radicals hidroxils. Aquests radicals són altament tòxics perquè interaccionen en qualsevol biomolècula alterant l'estructura i la funció.

El citocrom P450E1 té també una gran capacitat per a convertir molts xenobiòtics en metabòlits altament tòxics contribuint també a l'elevada sensibilitat dels alcoholics a moltes drogues i fàrmacs. Així, degut a la hipertrofia d'aquesta via, alguns xenobiòtics com el paracetamol, que no són tòxics per l'abstemi, ho són per l'alcohòlic crònic.

- **Via de la Catalasa**

El tercer sistema oxidatiu de l'etanol es troba en els peroxisomes i en els mitocondris, i és dependent de les catalases. La seva acció depèn de la presència de peròxid d'hidrogen i té un paper poc significatiu en el catabolisme de l'etanol.

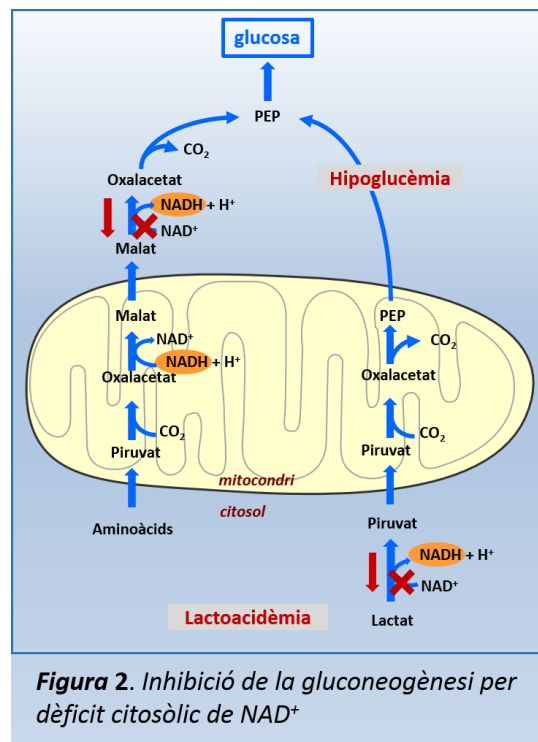
### **3) Efectes derivats del metabolisme de l'etanol via ADH**

Les cèl·lules tenen limitades quantitats del coenzim NAD<sup>+</sup> que es troba com a NAD<sup>+</sup> (forma oxidada) o NADH (forma reduïda). Si augmenta el NADH, davalla el NAD<sup>+</sup> i la relació de les concentracions NADH/ NAD<sup>+</sup> augmenta. Com s'ha esmentat anteriorment, els productes de la reacció de l'ADH són l'acetaldehid i el NADH. Si la quantitat d'etanol ingerida és elevada o crònica, es formen alts nivells d'acetaldehid i de NADH, i disminueixen els nivells de NAD<sup>+</sup>. L'augment d'acetaldehid produeix directament dany cel·lular, però el canvi en el poder redox de la cèl·lula (relació NADH/NAD<sup>+</sup>) afecta moltes vies metabòliques que requereixen NAD<sup>+</sup>. Algunes vies metabòliques poden quedar interrompudes, o inclòs algunes reaccions poden transcórrer en sentit oposat al que seria l'adequat.

- **Inhibició de la Gluconeogènesi**

En situacions de dejuni o d'exercici muscular intens, quan les concentracions de glucosa de la sang davallen massa, l'organisme precisa sintetitzar glucosa per evitar la hipoglucèmia que danyaria irreversiblement el SNC. Es posa en marxa la ruta de la gluconeogènesi, a partir dels substrats gluconeogènics principals, que en dejuni són els aminoàcids, i durant l'exercici muscular intens, és el lactat. Per una correcta funció de la via és imprescindible un nivell adequat de NAD<sup>+</sup> en el citosol (**figura 2**).

En condicions normals, la ingesta de petites quantitats d'alcohol conjuntament amb els aliments no comporta canvis en la relació NADH/NAD<sup>+</sup> perquè s'estan aportant nutrients amb la dieta. En canvi, en condicions de dejuni o d'exercici muscular intens, la ingesta d'alcohol disminueix els nivells de NAD<sup>+</sup> i s'inhibeix la gluconeogènesi. Per tant, el consum d'alcohol en



dejuni, o l'alcoholisme crònic, són dues condicions que provoquen hipoglucèmia per inhibició de la ruta gluconeogènica. Les elevades quantitats citosòliques de NADH forcen l'equilibri de les reaccions de la via catalitzades per la lactat deshidrogenasa (LDH) i la malat deshidrogenasa (MDH), en sentit contrari a la gluconeogènesi, impeditint la síntesi de glucosa.

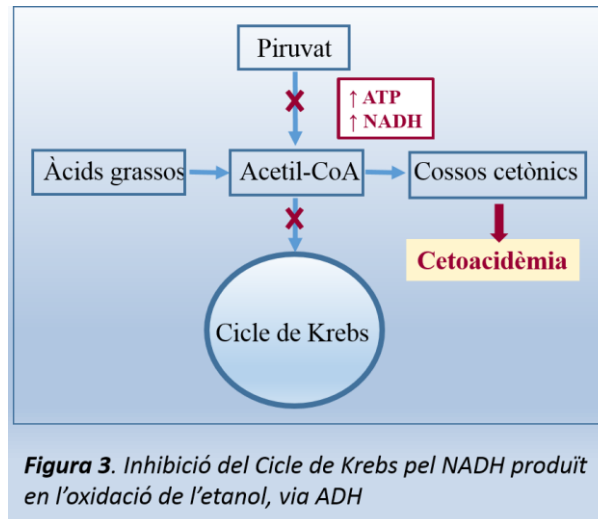
Cal esmentar que, quan ha de funcionar la gluconeogènesi, està augmentada la degradació dels àcids grassos i per tant la producció de glicerol. Encara que, quantitativament, el glicerol no sigui un precursor gluconeogènic tant important com el lactat o els aminoàcids, en situacions de dejuni o d'exercici muscular, és utilitzat per a produir glucosa.

Per a incorporar-se a la gluconeogènesi el glicerol ha de ser convertit en dihidroxiacetona fosfat. En presència d'etanol, la conversió de glicerol a glucosa també està compromesa perquè requereix NAD<sup>+</sup>. Els baixos nivells citosòlics de NAD<sup>+</sup>, provocats pel metabolisme de l'etanol, no permeten tampoc utilitzar el glicerol com a substrat gluconeogènic.

Per tant, la manca de NAD<sup>+</sup> en el citosol, fa que els principals precursors de glucosa, lactat, alanina i glicerol no puguin ser utilitzats com a precursors de la gluconeogènesi.

- **Inhibició del cicle de Krebs**

Alts nivells de NADH, producte del metabolisme de l'etanol, també disminueixen la velocitat del cicle de Krebs. Si disminueix la velocitat del cicle, part de l'acetil-CoA que ve de la degradació dels àcids grassos, no pot incorporar-se a la via i és convertit en cossos cetònics, causant cetoacidèmia si els nivells estan excessivament augmentats (figura 3).



**Figura 3.** Inhibició del Cicle de Krebs pel NADH produït en l'oxidació de l'etanol, via ADH

### **Síntesi incrementada de triacilglicèrids en el fetge**

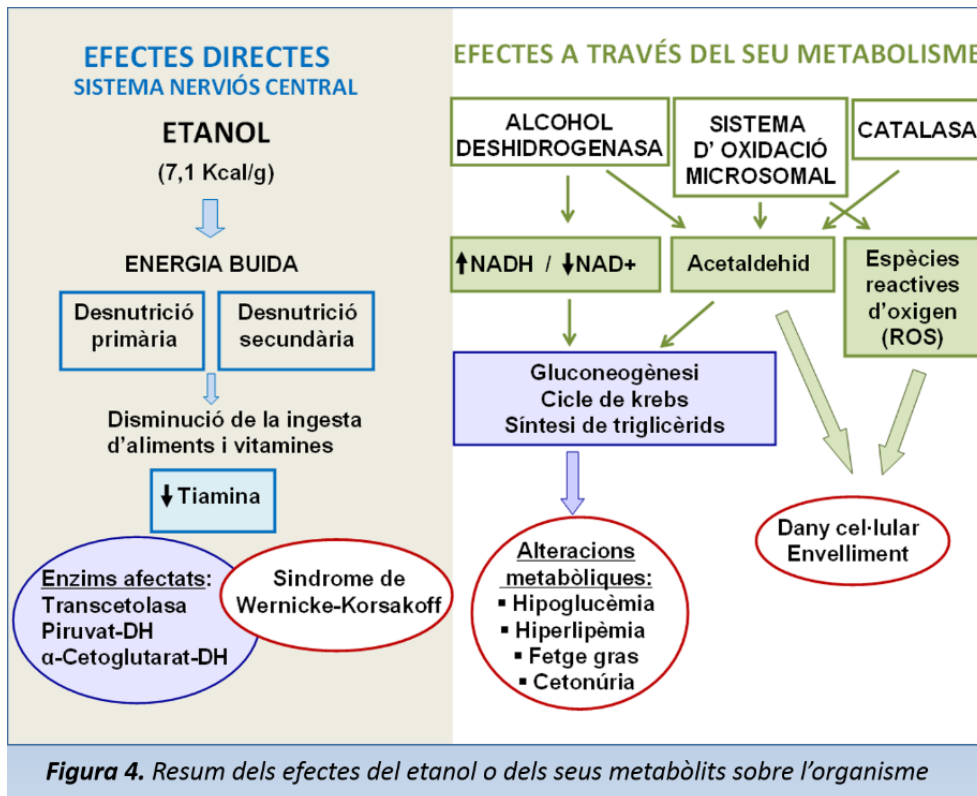
En el fetge, el glicerol que prové de la hidròlisi dels triacilglicèrids del teixit adipós és transformat en glicerol fosfat. Els baixos nivells de NAD<sup>+</sup> impedeixen la transformació d'aquest en dihidroxiacetona fosfat i el seu aprofitament com a substrat gluconeogènic. El glicerol fosfat s'esterifica amb àcids grassos que provenen del teixit adipós i la conseqüència és l'acumulació de triacilglicèrids en el fetge, contribuint a la formació del fetge gras.

### **4) Dèficit de coenzims del metabolisme per desnutrició**

Els alcohòlics crònics presenten malnutrició i dèficit de moltes vitamines, algunes de les quals són indispensables per l'activació del metabolisme, com la tiamina, el piridoxalfosfat, l'àcid fòlic, la vit B12 o la riboflavina. També presenten dèficits de minerals com el magnesi i el zinc.

La tiamina (B1), la piridoxina (B6) i la cianocobalamina (B12) pertanyen al grup de vitamines del complex B. Són vitamines molt importants en nutrició, síntesi de neurotransmissors, transport axonal i excitabilitat neuronal. El dèficit de vitamina B1 està implicat en el síndrome de Wernicke-Korsakoff, que és un síndrome similar a la malaltia del beri-beri, que es caracteritza per trastorns en el sistema nerviós central. Entre altres, els principals enzims metabòlics afectats pel dèficit de la tiamina són la transcetolasa de la via de les pentoses-fosfat, el complex de la piruvat-deshidrogenasa que és un enzim clau en la regulació metabòlica, i el complex  $\alpha$ -cetoglutarat deshidrogenasa del cicle de Krebs (figura 4).





## BIBLIOGRAFIA

1. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Bioquímica con aplicaciones clínicas. 2013, Editorial Reverté, 7ª edició.
2. Nelson DL, Cox M. Principios de Bioquímica [de] Lehninger. 2015, Editorial Omega, 6ª edició
3. Lieberman M, Marks AD. Basic Medical Biochemistry. A Clinical Approach. 2013, Editorial Wolters kluwer, 4ª edició.
4. Lieber CS. Perspectives: do alcohol calories count? Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54:976-82
5. Lieber CS. Alcohol: Its metabolism and interaction with nutrients. Annu. Rev. Nutr., 2000, 20:395-430

## 3.2. FISIOLOGIA I FISIOPATOLOGIA I

### PROFESSORS IMPLICATS:

Trinitat Cambras  
Montserrat Mitjans  
Antoni Díez  
Raquel Martín

### ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:

A l'assignatura, el cas clínic es va incorporar en una hora de seminari com a temàtica colateral al programa de l'assignatura i era matèria avaluable dins de l'examen final de l'assignatura.

### INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:

A l'assignatura "Fisiologia i Fisiopatologia I" es tracta fonamentalment l'estructura i funció del sistema nerviós. Així, amb la utilització del cas clínic, l'estudi de l'activitat de l'alcohol sobre el sistema nerviós resulta molt útil per introduir i reforçar alguns conceptes bàsics d'aquesta assignatura.

En aquesta actuació s'estudia l'activitat de l'alcohol sobre el sistema nerviós i les seves conseqüències sobre la seva funció. També s'aprofita el cas per a l'estudi del sistema fisiològic de recompensa i comentar les bases de l'addicció.

### OBJECTIUS A ASSOLIR:

- Reforçar el coneixement de l'anatomia i fisiologia del sistema nerviós central (SNC).
- Identificar el paper, les estructures neurals i els neurotransmissors associats al sistema de recompensa.
- Identificar les estructures cerebrals que intervenen en la fisiopatologia associada a l'alcohol.
- Conèixer les alteracions en els sistemes de neurotransmissors causades per l'alcohol (addicció i dependència).
- Conèixer la simptomatologia associada a l'alcohol i les seves causes.
- Conèixer els mecanismes fisiològics relacionats amb el fenomen de l'addicció i la síndrome de retirada (abstinència).
- Identificació de signes i símptomes del sistema nerviós relacionats amb el temari de l'assignatura.
- Conèixer la síndrome de Wernicke-Korsakoff i relacionar-la amb altres demències estudiades a l'assignatura.

## CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA

### 1) Efectes aguts de l'alcohol sobre l'organisme:

La primera part del seminari consisteix en el coneixement de la simptomatologia associada a la intoxicació aguda per l'alcohol en funció dels nivells d'etanol en plasma. S'aprofita aquesta part per definir determinats conceptes que ja han estat explicats a classe de teoria i indicar les parts del SNC que hi estan implicades:

- Disartria
- Nistagme
- Atàxia
- Diplopia
- Reflex miotàtic
- Midriasi
- Hipotèrmia
- Hipotensió
- Hipoglucèmia
- Coma

### 2) Recordar els sistemes de neurotransmissors centrals, especialment el sistema dopaminèrgic.

A continuació es recorda els sistemes de neurotransmissors centrals, i es fa èmfasi en les vies del sistema dopaminèrgic i la seva funció :

- Mesocortical: via que va des de l'àrea tegmental ventral fins al cortex frontal.
- Mesolímbica: que va des de l'àrea tegmental ventral (mesencèfal) fins al nucli accumbens (límbic).
- Nigroestriada: via que va des de la part compacta de la substància nigra fins al cos estriat, implicada amb les funcions motores
- Via tuberoinfundibular: via des de l'hipotàlem fins a la hipòfisi.

### 3) Sistema de recompensa. Per a què?

El sistema de recompensa és un conjunt d'estructures cerebrals que regulen la conducta que genera plaer. D'aquesta manera l'organisme assegura que determinades funcions, sobretot aquelles que són imprescindibles per a la supervivència de l'organisme i/o de l'espècie es duguin a terme.

El sistema de recompensa suposa l'existència d'un "centre del plaer" fisiològic. Es a dir una estructura que al ser estimulada generarà una sensació plaent.

Les estructures principals del sistema de recompensa són:

- Àrea tegmental ventral (ATV) del mesencèfal, que secreta dopamina (DA) en resposta al glutamat.
- Nucli accumbens, que conté GABA. Està situat entre el cos estriat i el límbic. Rep senyals de DA i de glutamat des de l'hipocamp, l'amígdala i el cortex prefrontal. Quan s'activa allibera GABA.
- L'amígdala i l'hipocamp, que també connecten amb el nucli accumbens. L'amígdala és una estructura que forma part del sistema límbic situada al lòbul temporal de

l'hipocamp i s'ha associat a les emocions, especialment a la por i a l'ansietat. L'hipocamp és una estructura del lòbul temporal, relacionada amb la memòria.

- El còrtex prefrontal.

D'una manera general, quan té lloc la recompensa s'activa el nucli accumbens per un increment de DA.

#### 4) Addicció:

Les substàncies addictives estimulen el cervell a diferents llocs, però en tots els casos, produeixen una recompensa. Es a dir, la relació entre la recompensa i l'addicció és molt propera. Pràcticament totes les substàncies addictives, de manera directa o indirecta, actuen sobre el sistema de recompensa i afavoreixen la secreció de DA.

El protagonista del cas ( en Sam), de jove, pren alcohol per obtenir un reforç positiu: una recompensa.

L'alcohol produeix diverses alteracions de neurotransmissors al SNC. Aquests canvis produeixen una alteració del balanç entre els neurotransmissos inhibitoris i excitatoris del SNC:

A curt termini l'alcohol incrementa els nivells de GABA, produint-se una desinhibició:

- Disminueix secreció GABAèrgica al ATV,
- Incrementa DA al nucli accumbens → recompensa,
- Disminueix glutamat (excitatori) dels terminals que actuen al nucli accumbens,
- Activació de pèptids opioïdes (encefalines),

però el sistema nerviós s'adaptarà als canvis, i per compensar l'excés d'inhibició, produirà un increment de neurotransmissors excitatoris per mantenir l'equilibri i generar una compensació a llarg termini. Així, després d'un ús perllongat d'alcohol es produirà tolerància i dependència: l'alcohol ja no tindrà l'efecte euforitzant, i l'organisme passa a dependre'n. En aquesta situació de dependència quan es deixa de prendre alcohol, hi haurà un increment de l'acció de neurotransmissors excitatoris i es generen símptomes de retirada. Així, quan es deixa de consumir l'alcohol, el SNC va cap a una excitació excessiva (convulsions, ansietat, delírium). Això és un "estímul aversiu", que fa que l'individu torni a prendre alcohol per pal·liar la simptomatologia.

En resum doncs, podem dir que en situacions normals hi ha un balanç cerebral entre neurotransmissors excitatoris i inhibitoris. Amb el consum d'alcohol, a curt termini hi ha més inhibició (increment GABA). A llarg termini, per compensar, disminueix la secreció de GABA i incrementa la secreció de neurotransmissors excitatoris.

Caldrà entendre la diferència entre un reforç positiu i un reforç negatiu:

- Reforç positiu: és un estímul que provoca un plaer (ens agrada). És l'inici de prendre alcohol).
- Reforç negatiu: Es un estímul que evita una situació aversiva (no volem la situació aversiva). És el que succeeix quan hi ha dependència i es el motiu pel qual no es pot deixar de beure.

Per tant, el Sam a l'inici beu per reforç positiu, però més endavant per reforç negatiu.

## 5) Alteracions cerebrals

L'alcohol produeix danys anatòmics a diverses parts del SNC. Les parts del sistema nerviós central més afectades són:

- Escorça cerebral: Àrea frontal, occipital, parietal
- Tàlem
- Hipotàlem
- Cerebel
- Hipocamp

La funcionalitat del cervell és alterada pel consum d'alcohol i això es pot observar per una disminució del metabolisme de glucosa a la part frontal, a través de tècniques de tomografia d'emissió de positrons (PET), que permeten mostrar alteracions funcionals en la matèria gris i en la substància blanca. També es genera una atrofia cerebral.

A nivell cognitiu s'observa una disminució en l'habilitat per respondre tests de memòria o proves d'execució comportamental.

A més, l'alcohol produeix falta de vitamina B<sub>1</sub> (tiamina), la qual cosa també produeix alteracions al SNC.

El dèficit de tiamina actua sobre les àrees següents:

- Lòbul frontal
- Tàlem
- Hipotàlem
- Cos mamil·lar
- Tronc encefàlic
- Cerebel

L'alcohol actua principalment en la transferència de la memòria a curt termini a memòria a llarg termini. En aquest punt cal recordar com té lloc el procés d'aprenentatge i memòria i les estructures cerebrals implicades.

El dèficit de tiamina actua sobre els astròcits, destrueix la barrera hematoencefàlica i produirà necrosi neuronal. (recordar que són les cèl·lules glials i l'estructura i funcions de la barrera hematoencefàlica)

L'alcohol afecta també el son. Disminueix la latència del son i altera la seva arquitectura, produint un increment de son lleuger

## 6) Síndrome de Wernicke-Korsakoff

El consum d'alcohol a llarg termini produeix la encefalopatia de Wernicke, causada per dèficit de vitamina B<sub>1</sub> i la síndrome de Korsakoff que comporta alteracions de la memòria (retrògrada i anterògrada) i fabulacions. L'associació de les dues patologies és la síndrome de Wernicke-Korsakoff, freqüent en persones alcohòliques.

## 7) Síndrome d'abstinència:

La síndrome d'abstinència dels bevedors, comporta: Tremolors, confusions, deliris (Delirium tremens), crisi convulsiva generalitzada i deshidratació.

### **8) Factors de vulnerabilitat al alcoholisme:**

La vulnerabilitat a patir alcoholisme ve donada per factors genètics, afegits a determinades condicions del medi ambient. Un petit percentatge de persones (2-5%) no metabolitzen l'alcohol → menys risc alcoholisme.

### **9) Resultats del test AUDIT sobre dependència alcohòlica**

Al final del seminari es mostren i es comenten els resultats del test AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) obtinguts pel conjunt d'estudiants, l'any anterior, amb la finalitat d'alertar del risc real d'alcoholisme en la població jove i cridar l'atenció sobre les, relativament, elevades xifres que s'observen en aquest resultat.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Alcohol Alert. U.S. Department of Health & Human Services National Institutes of Health National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Núm 63, 2004 i núm 77, 2009
- McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75(Suppl III):iii16–iii21, 2004.
- Nicholas W. Gilpin, Ph.D., and George F. Koob, Ph.D. Neurobiology of Alcohol Dependence. Focus on Motivational Mechanisms Alcohol Research & Health: 31: 185-195, 2008.
- Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the Brain: An Overview. Alcohol Research & Health, 27: 125-132, 2003.
- Sukhes Mukherjee\*,1, Subir Kumar Das2, Kannan Vaidyanathan1 and D.M. Vasudevan1 Consequences of Alcohol Consumption on Neurotransmitters –An Overview Current Neurovascular Research, 5:266-272, 2008.
- Sullivan EC, Adron Harris R, Pfefferbaum A. Alcohol's Effect on Brain and Behavior Alcohol Research & Health, 33: 127-142, 2010.

### 3.3. TÈCNiques INSTRUMENTALS

#### **PROFESSORS IMPLICATS:**

Josep M Campanera Alsina  
M Montserrat Muñoz Juncosa  
Josefina Prat Aixelà

#### **ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:**

S'ha inclòs com a cas pràctic dintre del temari de les pràctiques en el Bloc de les Tècniques de Separació.

S'avalua la pràctica amb un qüestionari inicial, l'elaboració de la llibreta de laboratori i un qüestionari final.

#### **INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:**

S'explica en el protocol de la pràctica i és comenta el cas, al començar i al acabar la pràctica, per poder treure les conclusions de l'estat actual d'en Sam.

#### **OBJECTIUS A ASSOLIR:**

Que els alumnes aprenguin a analitzar una mostra simulada i com interpretar els resultats relacionats amb l'alcoholisme den Sam.

#### **CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA**

Adjuntem el contingut del protocol de la pràctica, relacionat amb el cas:

El metge demana en Sam que es faci un anàlisi de vitamina B6.

Recordem que en Sam W. és un bebedor diari d'alcohol (100 g/dia) des dels 13 anys. Addicionalment els caps de setmana fa freqüents intoxicacions etíliques, amb pèrdua de memòria i ressaca. La seva mare ens manifesta que esta molt prim i que a casa menja molt poc. Com a resultat de la reiteració dels mals hàbits d'en Sam respecte l'alcohol amb el decurs dels anys la seva dependència esdevé finalment un alcoholisme crònic (>300 g/dia).

Així, als 42 anys en Sam, i a petició de la seva família, consulta amb un neuròleg la seva simptomatologia actual, de la que ell no n'és conscient: confusió mental, amnèsia (amb pèrdua permanent de fragments de la memòria) i deteriorament de la memòria recent. La seva germana que l'acompanya a la consulta, li diu al neuròleg que en Sam es mostra apàtic i amb poca capacitat d'atenció. Li costa molt aprendre tasques relativament simples i que a vegades inventa falsos records. A l'exploració neurològica l'especialista detecta: atàxia, lentitud per caminar, moviments oculars ràpids i tremolosos i una certa paràlisi dels músculs dels ulls.

L'anàlisi clínica sol·licitada posteriorment, confirma un moderat increment dels valors dels enzims hepàtics respecte d'anteriors analítiques i una anèmia megaloblàstica amb macrocitosi i un Volum Corpuscular Mig (VCM) dels eritròcits de 105 fL.

Davant d'aquests resultats analítics, el neuròleg indica un seguit proves per confirmar un possible dèficit d'algunes vitamines del grup B (B1 tiamina i B6 piridoxina), i àcid fòlic. Veurem si els resultats evidencien una disminució en la concentració sanguínia d'aquestes tres vitamines i especialment d'àcid fòlic.

En aquesta pràctica presentem l'anàlisi de la vitamina B6 en un mostra fictícia (no biològica). Els valors de referència d'aquesta vitamina en plasma són d'entre 4 i 18  $\mu\text{g/L}$ . Veurem si els resultats obtinguts demostren que ha disminuït la concentració d'aquesta vitamina i poden ser una prova més que en Sam pateix aquest síndrome



### 3.4. FISIOLOGIA I FISIOPATOLOGIA II.

#### PROFESSORS IMPLICATS:

Margarida Castell, Cristina Castellote, Àngels Franch, Anna Pérez-Bosque, Francisco J. Pérez-Cano, Joana M. Planas, M. Pilar Vinardell.

#### ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:

A l'assignatura de **Fisiologia i Fisiopatologia II (FFp-II)** del Grau de Farmàcia de la Universitat de Barcelona (UB) s'imparteixen els continguts d'anatomia, fisiologia i fisiopatologia humanes corresponents als sistemes hematopoètic (sang i hemostàsia), immunitari, tegumentari, cardiovascular i digestiu; així com també, els trastorns de la diferenciació i proliferació cel·lular.

En aquesta assignatura, i de forma continuada des del 2002, s'utilitza com a estratègia docent el que anomenem "**Activitat basada en un Cas Clínic**". Aquesta és una **eina formativa** útil ja que, a més de facilitar l'aprenentatge específic de la matèria, contribueix a l'adquisició de **competències transversals** com són: la capacitat d'anàlisi, de síntesi i d'aplicació de coneixements a la pràctica; la capacitat de prendre decisions i adaptar-se a situacions noves; treballar en equip, interpretar textos científics, analitzar críticament casos clínics; entre d'altres. A més, s'utilitza com a **eina avaluativa** i constitueix una de les evidències que formen part de l'**avaluació continuada** de l'assignatura.

En aquest context, el **cas clínic d'en Sam** s'ha adaptat per integrar-se a l'assignatura de FFp-II en format d'**activitat basada en un cas clínic**. Així, partint del fil conductor del cas clínic d'en Sam, s'ha elaborat la continuació del **cas clínic** que enllaça amb una etapa més avançada de la seva vida, en la què es presenten complicacions fisiopatològiques conseqüents al consum crònic d'alcohol. A partir de la presentació del cas s'han elaborat tota una sèrie d'**activitats/qüestions** relacionades amb continguts de la pròpia assignatura, activitats que integren continguts tractats en assignatures cursades anteriorment (p.e., "Bioquímica") o, fins i tot, relacionades amb continguts d'assignatures que els alumnes cursaran posteriorment (p.e., "Anàlisis Clíniques i Diagnòstic de Laboratori", "Bioquímica Clínica i Patologia Molecular", entre d'altres). També s'han inclòs activitats dirigides a conscienciar als estudiants de l'estreta relació que hi ha entre el consum elevat d'alcohol/dia i el risc de patir malalties, algunes de les quals poden arribar a ser molt greus.

A l'assignatura de FFp-II, l'**activitat basada en el cas clínic d'en Sam** ha estat dissenyada per ser realitzada en **grups de 2 estudiants**, i el material necessari s'ha posat a disposició dels alumnes a través del campus virtual de l'assignatura. Aquest material docent consisteix en:

- les **instruccions** per a la resolució del cas: directrius per a l'elaboració de l'informe, lloc i data de lliurament, entre d'altres.
- la **presentació del cas clínic d'en SAM** (*veure apartat "integració del cas"*).
- les **activitats a realitzar** (*veure apartat "continguts de l'assignatura"*).
- la **bibliografia recomanada** (*veure apartat "bibliografia"*): la qual ha estat accessible en format electrònic a través del CRAI biblioteca-UB, disponible en format paper a la Biblioteca de la pròpia Facultat o bé, en alguns casos, disponible al campus virtual de "Casos Clínics Transversals Farmàcia-Alumnes" (CCT-Farma-Alumnes).

Aquesta **activitat basada en el cas d'en Sam** ha constituït un tipus de **treball tutelat**, que els estudiants han dut a terme en la primera part del 2n semestre (quan únicament havien fet la primera part del temari) i que han disposat d'un període de temps limitat (3 setmanes). El desenvolupament d'aquesta activitat ha generat com a producte final un **informe escrit**, el qual els estudiants han lliurat en el lloc i data prèviament establerts. Un cop lliurats els informes corresponents, el professorat destina un **seminari presencial** a la **resolució de les activitats plantejades en el cas**, el qual permet resoldre els dubtes o diferents interpretacions que hagin pogut sorgir i es comenten, també, els **criteris de puntuació**. Aquest seminari ha resultat ser molt útil com a mecanisme de **retroalimentació**, tant per a l'estudiant com per al professor, el qual pot detectar els punts forts i febles de l'activitat plantejada.

La **correcció i valoració dels informes** s'ha realitzat de forma transversal per part de tot el professorat que forma l'equip docent de l'assignatura, de manera que un mateix professor ha qualificat una o dues de les activitats de tots els estudiants, fet que unifica l'aplicació dels criteris de correcció. La qualificació obtinguda en aquesta **activitat d'avaluació**, que ha estat la mateixa per als dos components del grup, ha constituït un **20% de la qualificació final** de l'assignatura. Per assegurar l'assimilació de continguts treballats en el cas clínic, s'han inclòs **preguntes tipus test** de resposta veritable/fals, integrades en l'examen final de l'assignatura.

Per últim, i amb l'objectiu de conèixer l'opinió dels estudiants sobre l'activitat desenvolupada sobre el "**Cas Clínic d'en Sam**", el curs 2012-2013 es va realitzar una enquesta individual i anònima. El resultat de l'anàlisi d'un total de **358 enquestes d'opinió dels estudiants** ha posat de manifest que l'activitat sobre el cas d'en Sam -plantejada a FFp-II- els ha estat **útil** per a la seva formació personal, els ha resultat **interessant** i, globalment, l'experiència ha estat **satisfactòria**. A més a més, es confirma la utilitat de l'estratègia docent basada en cas clínic per **afavorir l'aplicació de coneixements i la interrelació de diferents continguts** dins d'una mateixa assignatura i amb altres assignatures del Grau de Farmàcia (Franch *et al.*, 2014).

## **INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:**

Per integrar el **cas clínic d'en Sam** a l'assignatura de Fisiologia i Fisiopatologia-II, s'ha elaborat la continuació del cas clínic inicial, que enllaça amb el darrer paràgraf del cas d'en Sam als **52 anys** d'edat. En aquest sentit, el cas clínic està centrat en una **etapa més avançada de la seva vida**, en la qual es posen de manifest les repercussions de l'alcoholisme sobre els sistemes orgànics que són objecte d'aquesta assignatura. Així, en relació al **sistema cardiovascular**, en Sam pateix una "**arítmia cardíaca**" (**fibril·lació auricular**) associada a un consum excessiu d'alcohol (*1r paràgraf del cas clínic*). Respecte al **sistema digestiu**, en Sam és diagnosticat de "**cirrosi hepàtica alcohòlica**" (*la resta del cas clínic*).

La **cirrosi hepàtica alcohòlica** constitueix el cos central d'aquest cas clínic, ja que es presenta des de l'inici, com a **motiu de consulta mèdica** per part d'en Sam (*2n paràgraf del cas*); continua amb l'**interrogatori** al pacient (*3r paràgraf del cas*), el qual posa en evidència l'elevat consum d'alcohol actual i els seus antecedents reflecteixen ja les conseqüències d'un alcoholisme crònic iniciat als 20 anys. Així, en Sam va patir una **esteatosi hepàtica** (fetge gras) als **25 anys**, i se li va diagnosticar una **hepatopatia alcohòlica** als **44 anys**. Aquestes alteracions enllacen en diferents etapes del cas clínic d'en Sam i permeten continuar l'evolució cap a cirrosi hepàtica.

A continuació es presenten les troballes (**signes**) fruit de l'**exploració física d'en Sam**, per part del metge (*4t paràgraf del cas*). A partir de la informació recollida, el metge sol·licita **proves de laboratori** i **proves complementàries** (*5è paràgraf del cas*). Seguidament, s'inclouen els **resultats d'en Sam** procedents de les diferents proves de laboratori (hemograma,

proteïnograma, proves de coagulació, proves bioquímiques de funció hepàtica i serologia per a virus de l'hepatitis). També es comenta, de forma entenedora, la informació resultant de l'ecografia abdominal d'en Sam (*penúltim paràgraf del cas*).

El cas clínic plantejat finalitza amb el **diagnòstic definitiu d'en Sam: CIRROSI HEPÀTICA ALCOHÒLICA** -associada a manifestacions d'insuficiència hepàtica moderada i d'hipertensió portal no greu- (*últim paràgraf del cas*).

A continuació, s'inclou la **presentació del cas clínic**, sobre el què s'ha proposat l'activitat basada en cas clínic, i que ha permès la integració del cas d'en Sam a l'assignatura de Fisiologia i Fisiopatologia II.

### PRESENTACIÓ DEL CAS CLÍNIC D'EN SAM

**Aquest cas clínic està relacionat i s'enllaça amb un època concreta de la vida d'en Sam (a qui ja coneixeu d'altres assignatures). Trobareu la seva història prèvia a l'apartat de "Casos Clínics Transversals- Farmàcia-Alumnes" del Campus Virtual (Cas 1-Sam: Alcoholisme).**

En **SAM** té en aquests moments **52 anys** i, un diumenge a la matinada, truca al Servei d'Emergències Mèdiques i es queixa de palpitations, dolor al pit i mareig. Quan arriba l'equip mèdic, els sanitaris detecten una pressió arterial de 100/65 mm Hg, una freqüència respiratòria de 22 respiracions/min i una freqüència cardíaca de 132 batecs/min. L'electrocardiograma evidencia que en Sam pateix una **arítmia cardíaca**, concretament una **FIBRIL·LACIÓ AURICULAR**. Després d'una llarga insistència, finalment en Sam reconeix que aquella nit havia consumit alcohol: "vaig pensar que no em faria mal prendre unes copetes amb els amics...". Després de proporcionar-li el tractament adequat, el ritme cardíac d'en Sam es va normalitzar i se li va recomanar que consultés al seu metge de família.

Unes setmanes més tard, a la **consulta del metge**, en Sam explica que des de fa mesos presenta un dolor moderat difús a la part superior dreta de l'abdomen, manca de gana, cansament general i -des de fa molt temps- les seves femtes són abundants, pastoses, deslligades i pàl·lides.

A l'**interrogatori** sobre el seu consum actual d'alcohol, en Sam indica que ara ho té tot controlat i que només beu un cigaló i una cervesa al matí, i dues copes de vi negre i una copa de licor, a cadascun dels dos àpats principals. Tanmateix, el seu historial reflecteix les conseqüències d'un alcoholisme crònic iniciat als 20 anys. Així, als **25 anys** ja va ser diagnosticat d'**esteatosi hepàtica** i als 44 anys d'**hepatopatia alcohòlica**.

L'**exploració física** posa de manifest les següents troballes: pell pàl·lida, eritema palmar, edema mal·leolar, abdomen depressible no dolorós, matitat als flancs abdominals a la percussió, esplenomegàlia i hepatomegàlia -d'1 cm sota la vora costal- poc dolorosa i de consistència dura.

Se **solicita** hemograma, proteïnograma, proves de coagulació, proves de funció hepàtica i serologia per a virus de l'hepatitis B (VHB) i C (VHC). També es demana com a prova complementària una ecografia abdominal.

Els **resultats** són els següents:

#### • HEMOGRAMA

<b>Eritròcits</b>	3,3 x10 <sup>12</sup> /L	<b>Leucòcits</b>	3,2 x10 <sup>9</sup> /L
Hemoglobina	100 g/L	Neutròfils	68 %
Hematòcrit	0,34	Limfòcits	22,5 %
VCM	104 fL	Monòcits	7 %
HCM	30 pg	Eosinòfils	2 %
<b>Plaquetes</b>	110 x10 <sup>9</sup> /L	Basòfils	0,5 %

- **PROTEÏNOGRAMA**

		<i>Valors de referència</i>
Proteïnes totals	52 g/L	(62– 85 g/L)
Albúmina	49 %	(56–68 %)
$\alpha_1$ -globulines	2 %	(1,5–5 %)
$\alpha_2$ -globulines	8 %	(7–12 %)
$\beta$ -globulines	12 %	(8–13 %)
$\gamma$ -globulines	29 %	(12–20 %)
Quocient albúmina/globulines:	0,96	(1,2–2,1)
  
- **PROVES DE COAGULACIÓ**

*Temps de protrombina: augmentat.*
  
- **PROVES DE FUNCIO HEPÀTICA**

*Valors sèrics de transaminases, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) i de fosfatasa alcalina elevats.*
  
- **SEROLOGIA**

VHB: *Negativa*  
VHC: *Negativa*

---

*L'ecografia abdominal va mostrar fetge d'aspecte cirròtic amb parènquima desestructurat, així com, augment del diàmetre de la vena porta, esplenomegàlia i ascites moderada.*

*Després de realitzar altres proves complementàries, el diagnòstic definitiu d'en Sam va ser de **CIRROSI HEPÀTICA ALCOHÒLICA** (associada a manifestacions d'insuficiència hepàtica moderada i d'hipertensió portal no greu).*

---

## **OBJECTIUS A ASSOLIR:**

Els objectius d'aprenentatge de **l'activitat basada en el cas clínic d'en Sam** són:

- Reforçar el coneixement de la terminologia mèdica relacionada amb alteracions de l'hemograma.
- Relacionar el consum crònic d'alcohol amb el dèficit d'àcid fòlic i les seves conseqüències.
- Conèixer l'associació entre consum d'alcohol i arítmies cardíques (*holiday heart*).
- Descriure els possibles mecanismes de formació d'edema en pacients amb cirrosi hepàtica
- Identificar el mecanisme responsable de la síndrome de malabsorció a la insuficiència hepàtica i les seves conseqüències.
- Identificar les manifestacions clíniques associades a la insuficiència hepàtica i a la hipertensió portal.
- Reconèixer l'estreta relació que hi ha entre el consum elevat d'alcohol i el risc de patir malalties gastrointestinals i cardiovasculars, entre d'altres.

El desenvolupament d'aquesta **activitat** ha de contribuir a:

- Fomentar la capacitat d'anàlisi, de síntesi, de visions globals i d'aplicacions de coneixements a la pràctica.
- Interpretar, sintetitzar i extreure informació a partir de textos científics.
- Interrelacionar i integrar coneixements adquirits en la pròpia assignatura i en altres assignatures del Grau.
- Adquirir coneixements que puguin ser útils i aplicables en altres assignatures del Grau de Farmàcia.

## CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA

En l'activitat basada en el cas clínic d'en Sam, els continguts a tractar s'han presentat en forma de **9 ACTIVITATS/QÜESTIONS** per ser desenvolupades i resoltes pels estudiants. Aquestes activitats es poden classificar en funció dels **continguts** als quals fan referència, o bé en funció de la seva **finalitat**.

En aquest sentit, les activitats es poden agrupar en funció del tipus de **CONTINGUTS** tractats:

---

- **Continguts específics de l'assignatura de "Fisiologia i Fisiopatologia II":**
    - relatius a conceptes generals (*activitat 1*).
    - relatius a la fisiologia i fisiopatologia de la Sang i l'Hemostàsia (*activitat 2*) (**Figures 1 i 2**).
    - relatius a la fisiologia i fisiopatologia del Sistema Cardiovascular (*activitats 3 i 4*) (**Figures 3 i 4**).
    - relatius a la fisiologia i fisiopatologia del Sistema Digestiu (*activitats 5 i 8*) (**Figures 5 i 8**).
  - **Continguts relacionats amb altres assignatures del Grau de Farmàcia:**
    - relacionats amb assignatures cursades anteriorment:
      - "Bioquímica" (1r any, 2n semestre) (*activitat 7*) (**Figura 7**).
      - "Fisiologia i Fisiopatologia I" (2n any, 1r semestre) (*activitat 1*).
    - relacionats amb assignatures cursades simultània o posteriorment:
      - "Anàlisis Clíniques i Diagnòstic de Laboratori" (2n any, 2n semestre) (*activitat 2*) (**Figures 1 i 2**).
      - "Farmàcia assistencial" (5è any, 1r semestre) (*activitat 9*) (**Figura 9**)
  - **Continguts relatius al consum d'alcohol i el risc de desenvolupar malalties** (*activitats 3, 5, 6 i 7*) (**Figures 3, 5 i 6**).
- 

D'altra banda, en funció de la seva **FINALITAT**, s'han plantejat diversos tipus d'activitats destinades a **promoure**:

---

- **La integració de continguts dins de la pròpia assignatura (FFp-II)** (*activitats 2, 4, 5 i 8*) (**Figures 1, 2, 4, 5 i 8**).
  - **La integració de continguts amb altres assignatures cursades anteriorment** (*activitats 1 i 7*) (**Figura 7**).

*Un exemple amb finalitat integradora és la proposta de l'activitat 7 centrada en com el consum crònic d'alcohol, i el conseqüent metabolisme, indueix dany hepàtic i fibrosi.*
  - **La utilització i consulta de material docent d'altres matèries o del CCT-Farma-Alumnes** (informació multidisciplinària relativa a l'alcoholisme) **disponible al campus virtual** (*activitats 3, 6 i 7*) (**Figures 3, 6 i 7**).

*Per algunes de les activitats proposades, l'estudiant necessita consultar la "Guia Clínica sobre alcohol i atenció primària de salut", la qual està disponible en el campus virtual CCT-Farma-Alumnes.*
  - **L'ús i interpretació d'articles científics** (*activitats 3, 5, 7, 8*) (**Figures 3, 5, 7 i 8**).
  - **La capacitat de síntesi** (*la majoria d'activitats*).
  - **L'ús adequat de la terminologia mèdica** (*activitats 1 i 2, entre d'altres*) (**Figura 1**).
  - **La capacitat per transmetre de forma entenedora consells a la població, relacionats amb la seva futura activitat professional** (*activitat 9*) (**Figura 9**).
-

A continuació, es presenten les **9 ACTIVITATS PROPOSADES** en relació al cas clínic d'en Sam, tal i com es van lliurar als estudiants.

### ACTIVITATS A REALITZAR:

- 1.- Feu un llistat de la **SEMIOLOGIA** que presenta en **Sam**. Diferencieu si es tracta d'un signe o d'un símptoma. Sempre que sigui possible, assigneu-li la terminologia mèdica adient (*p.ex.: dificultat per respirar = dispnea*).

Semiologia d'en Sam	Signe o símptoma?	Terminologia

(Afegiu tantes files com sigui necessari)

- 2.- En relació als resultats de les **PROVES DE LABORATORI**:

2.1.- En el llistat de resultats de **l'hemograma** corresponents a en **Sam**:

- Incloeu els valors absoluts de leucòcits (*veure taula*).
- Incloeu els valors de referència corresponents a la seva edat i sexe.
- Comproveu si els valors d'en Sam es troben dins d'aquests valors de referència. En cas de detectar alguna anormalitat assigneu la terminologia adient (*p.e. eosinofília*).

	Valors d'en Sam	Valors de referència	Alteració
Eritròcits	$3,3 \times 10^{12}/L$		
Hemoglobina	100 g/L		
Hematòcrit	0,34		
VCM	104 fL		
HCM	30 pg		
Plaquetes	$110 \times 10^9/L$		
Leucòcits	$3,2 \times 10^9/L$		
neutròfils	68 % - $\times 10^9/L$		
limfòcits	22,5 % - $\times 10^9/L$		
monòcits	7 % - $\times 10^9/L$		
eosinòfils	2 % - $\times 10^9/L$		
basòfils	0,5 % - $\times 10^9/L$		

- A què atribuïu aquestes alteracions?

2.2.- L'anàlítica posa de manifest un augment del **temps de protrombina**.

- Definiu el temps de protrombina i el seu significat.
- En el cas d'en Sam, expliqueu el/s mecanisme/s responsable/s d'aquesta alteració.

- 3.- En Sam va presentar, de forma sobtada, una **FIBRIL·LACIÓ AURICULAR**. Amb el suport de la "Guia Clínica sobre alcohol i atenció primària de salut" (Anderson *et al.*, 2005) i de l'apartat 2.2. de l'article de R. Estruch (2002), responeu:

- Es pot associar el consum intensiu d'alcohol amb la fibril·lació auricular que va presentar en Sam? Justifiqueu la resposta.
- Com s'anomena "popularment" l'associació entre consum d'alcohol i arítmies cardíques? Per què?
- Cerqueu i indiqueu 2 webs fiables que descriguin correctament aquesta síndrome.

- Amb l'ajut d'aquests 2 webs, indiqueu quines de les manifestacions clíniques que va presentar en Sam són característiques d'aquesta síndrome.
- Dels diferents mecanismes proposats en l'article de R. Estruch (2002), quin seria per a vosaltres el principal mecanisme patogènic responsable de la fibril·lació auricular d'en Sam? Justifiqueu la resposta.

**4.-** L'exploració física d'en Sam posa de manifest **EDEMA MAL·LEOLAR**.

- Descriu breument el concepte d'edema.
- Llegiu atentament tota la informació subministrada i esmenteu una altra manifestació edematosa que presenta en Sam.
- Expliqueu els mecanismes pels quals es produeixen aquestes dues manifestacions d'edema, en el cas d'en Sam.

**5.-** La insuficiència hepàtica que pateix en Sam està associada a **SÍNDROME DE MALABSORCIÓ**. Amb el suport de l'article subministrat de Pérez Fernández *et al.*, (2008):

- Descriu breument el concepte de "síndrome de malabsorció".
- A quin/s tipus de nutrient/s afecta la síndrome de malabsorció que pateix en Sam?
- Indiqueu, en el cas d'en Sam, la patogènia d'aquesta síndrome.
- Quina manifestació clínica característica d'aquesta síndrome, presenta en Sam?

**6.-** A partir de la informació relativa a **LES BEGUES ALCOHÒLIQUES** que consumeix en Sam, i amb l'ajut de les dades següents i el suport de la "Guia Clínica sobre alcohol i atenció primària de salut" (Anderson *et al.*, 2005):

- Calculeu el **consum d'alcohol diari**, expressat en grams, que consumeix en Sam a l'actualitat. Incloeu els càlculs realitzats.
  - Densitat de l'alcohol etílic:  $\approx 0,8$  g/mL
  - Gerra de cervesa (300 mL; grau alcohòlic: 6%)
  - Cigaló: cafè + conyac (50 mL; 40%)
  - Copa de vi negre (200 mL; 13%).
  - Copa de conyac (80 mL; 40%)
- Podríem considerar que en Sam realitza un consum de risc? Justifiqueu la vostra resposta.
- Aquest consum incrementa el risc de patir problemes de salut? Quina és la patologia associada amb més risc relatiu per a en Sam donat el consum que fa d'alcohol? Justifiqueu la vostra resposta.
- Si en Sam fos una dona, quin seria el consum diari de begudes alcohòliques que hauria de fer per presentar un nivell de risc similar? Expressau aquest consum tant en grams com el seu equivalent en beguda/es alcohòlica/ques concreta/es.

**7.-** El **consum crònic d'alcohol**, i el conseqüent metabolisme a través de diversos mecanismes enzimàtics endògens, indueix **DANY HEPÀTIC i FIBROSI**. Amb el suport del material del seminari de Bioquímica i l'article de Vera *et al.*, (2006):

- Enumereu les principals vies implicades en el metabolisme de l'alcohol. Quin és el principal compost tòxic generat per aquest metabolisme?
- Per què el fetge és el principal òrgan afectat pel consum d'alcohol?
- Quines són les cèl·lules formadores de teixit fibrós al parènquima hepàtic?



- A quin tipus cel·lular s'assemblen quan aquestes s'activen per un estímul fibrogènic?
- Descriviu un dels canvis que suposa aquesta activació?
- Enumereu 4 mediadors implicats en la inducció de la fibrosi hepàtica?

**8.-** A en Sam se li diagnostica una **CIRROSI HEPÀTICA ALCOHÒLICA**.

- Definiu els conceptes de: cirrosi hepàtica, insuficiència hepàtica i hipertensió portal.
- Del llistat de semiologia de l'activitat 1, indiqueu 2 manifestacions clíniques associades a la insuficiència hepàtica i 2 manifestacions degudes a la hipertensió portal que pateix en Sam.
- Amb el suport de l'article de García Buey *et al.*, (2012), identifiqueu en quina fase de la malaltia (cirrosi compensada o descompensada) es troba en Sam. Justifiqueu la resposta.
- Indiqueu 4 manifestacions clíniques -que no presenta en Sam- que podrien presentar-se en aquesta fase de la malaltia o en fases més avançades. Definiu-les i associeu-les amb la insuficiència hepàtica o la hipertensió portal.

**9.-** Imagineu que en Sam és un **pacient habitual de l'Oficina de Farmàcia on esteu treballant** i, per tant, heu viscut de prop la seva evolució aquests darrers anys. Fa uns dies, que un amic vostre -en Ramon, que és constructor- i client habitual de la vostra farmàcia, us explica que li han diagnosticat una "esteatosi hepàtica" causada pel consum d'alcohol. Està sorprès ja que, reconeix que beu "però no massa" i té la sensació que ho té molt controlat,...

- Indiqueu i redacteu de forma entenedora **ELS CONSELLS** que li podríeu transmetre a en Ramon per evitar que acabés com en Sam. És fonamental que aquests siguin consensuats pels 2 membres del grup. [extensió màxima ≈ 150 paraules]

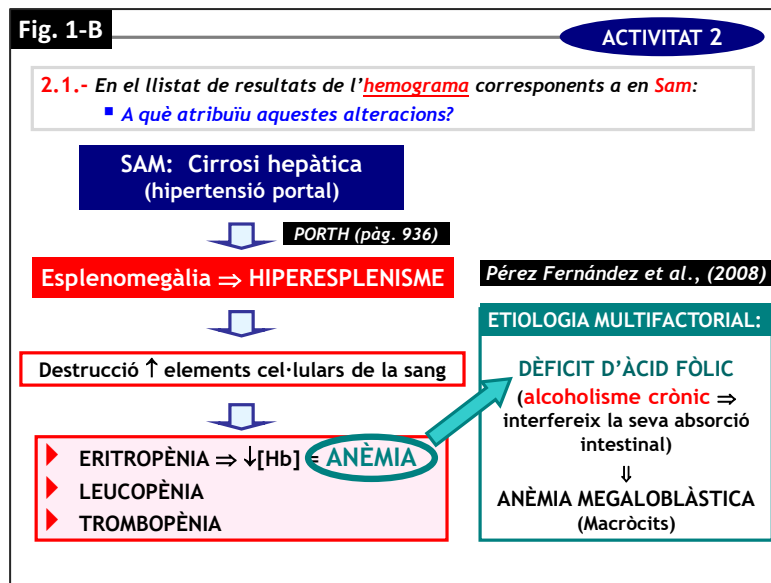
Donada la limitació d'espai per a resoldre les **activitats proposades** relatives al cas clínic d'en Sam, a continuació es presenta, a títol d'exemple, la **RESOLUCIÓ D'ALGUNES ACTIVITATS (o parts d'aquestes)** tal com es va presentar en el **seminari** de resolució que es va fer als estudiants.

**RESOLUCIÓ D'ACTIVITATS**

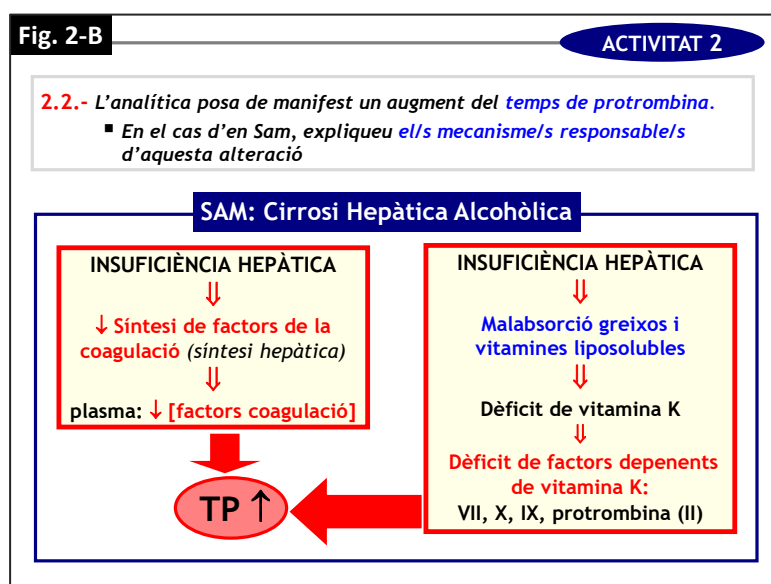
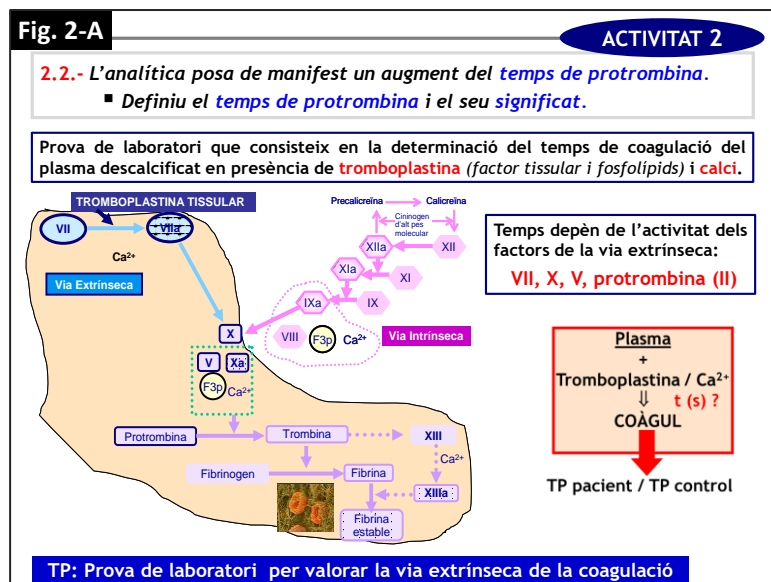
**FIGURA 1.- Activitat 2: PROVES DE LABORATORI. 2.1. Hemograma.**

Fig. 1-A		ACTIVITAT 2	
En relació als resultats de les <b>PROVES de LABORATORI</b> :			
<b>2.1.-</b> En el llistat de resultats de l' <b>hemograma</b> corresponents a en Sam:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incoeu-hi els <b>valors de referència</b> corresponents a la seva edat i sexe.</li> <li>▪ Comproveu que els <b>valors d'en Sam</b> es troben dins d'aquests. En cas de detectar <b>alguna anormalitat</b> assigneu la <b>terminologia adient</b>.</li> </ul>			
	Valors d'en Sam	Valors de referència	Alteració
Eritròcits	3,3 x 10 <sup>12</sup> /L	4,5 - 6,2 x 10 <sup>12</sup> /L	ERITROPÈNIA
Hemoglobina	100 g/L	150 ± 20 g/L	ANÈMIA o SÍNDROME ANÈMICA
Hematòcrit	0,34	0,45 ± 0,05 %	↓ ↓
VCM	104 fL	80 - 100 fL	MACRÒCITS o eritròcits macrocítics
HCM	30 pg	27 - 33 pg	-----
Plaquetes	110 x 10 <sup>9</sup> /L	150 - 300 x 10 <sup>9</sup> /L	TROMBOPÈNIA o TROMBOCITOPÈNIA
Leucòcits	3,2 x 10 <sup>9</sup> /L	5 - 10 x 10 <sup>9</sup> /L	LEUCOPÈNIA
<b>ANÈMIA MACRÒCÍTICA NORMOCRÒMICA / PANCITOPÈNIA</b>			





**FIGURA 2.- Activitat 2: PROVES DE LABORATORI. 2.2. Temps de Protrombina**



**FIGURA 3.- Activitat 3: FIBRIL·LACIÓ AURICULAR associada a CONSUM D'ALCOHOL**

**Fig. 3-A** **ACTIVITAT 3**

En Sam va presentar, de forma sobtada, una **FIBRIL·LACIÓ AURICULAR**. Amb el suport de la "Guia Clínica sobre alcohol i atenció primària de salut" (Anderson et al., 2005) i de l'article de R. Estruch (2002), responeu:

- **Es pot associar el consum intensiu d'alcohol amb la fibril·lació auricular que va presentar en Sam? Justifiqueu la resposta.**

**Guia Clínica sobre alcohol... (2005): pàg. 45**

→ **Irregularitats en els ritmes cardíacs:** els episodis de consum intensiu d'alcohol augmenten el risc de patir **aritmies cardíques** i mort sobtada per fallada cardíaca, fins i tot en persones que no presentin indicis previs de malalties cardíques (Robinette [et al.], 1979; Suhonen [et al.], 1987; Wannamethee i Shaper, 1992).

→ La fibril·lació auricular és la forma més comuna d'aritmia causada pel consum elevat i continuat d'alcohol i els episodis de consum intensiu d'alcohol. Es calcula que en un 15-30% dels pacients que pateixen fibril·lació auricular, l'aritmia pot estar relacionada amb el consum d'alcohol, i entre un 5% i un 10% dels episodis nous de fibril·lació auricular poden ser deguts al consum de risc (Rich [et al.],

**R. Estruch (2002): pàg. 50** los pacientes alcohólicos crónicos pueden presentar un gran número de arritmias, especialmente tras intoxicaciones agudas de etanol. De hecho, un tercio de los pacientes atendidos en un servicio de Urgencias por una crisis de fibrilación auricular referían una sobreingesta de etanol las horas previas. Asi-

**Fig. 3-B** **ACTIVITAT 3**

En Sam va presentar, de forma sobtada, una **FIBRIL·LACIÓ AURICULAR**.

- **Com s'anomena "popularment" l'associació entre consum d'alcohol i aritmies cardíques? Per què?**

**R. Estruch (2002): pàg. 50**

La asociación entre consumo de alcohol y arritmias cardíacas se ha popularizado bajo el término de "corazón del fin de semana" (*holiday heart*). En 1978, Ettinger et al (25) describieron una serie de 24 pacientes (20 varones y 4 mujeres) que sufrieron arritmias cardíacas durante el fin de semana.

- **"HOLIDAY HEART"**
- **"HOLIDAY HEART SYNDROME"**
- **"CORAZÓN DEL FIN DE SEMANA"**
- **"COR DEL CAP DE SETMANA"**

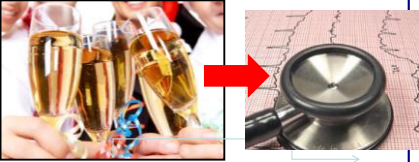
**Festes i celebracions**  
(caps de setmana, vacances,)

↓

**Consum excessiu d'alcohol (↑↑↑)**  
(agut o crònic)

↓

**Aritmies cardíques**  
(Fibril·lació auricular, ...)



**FIGURA 4.- Activitat 4: Manifestacions d'EDEMA a la CIRROSI HEPÀTICA ALCOHÒLICA**

**Fig. 4-A** **ACTIVITAT 4**

- **Indiqueu els mecanismes pels quals es produeixen aquestes dues manifestacions d'edema, en el cas d'en SAM**

**SAM: CIRROSI HEPÀTICA ALCOHÒLICA**

**INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA**

↓

↓ Síntesi hepàtica de proteïnes

↓

↓ [PROTEÏNES PLASMÀTIQUES]: **HIPOALBUMINÈMIA**

↓


↓ **PRESSIÓ ONCÒTICA DEL PLASMA**

↓


↑ **FILTRACIÓ CAPIL·LAR** > REABSORCIÓ

↓

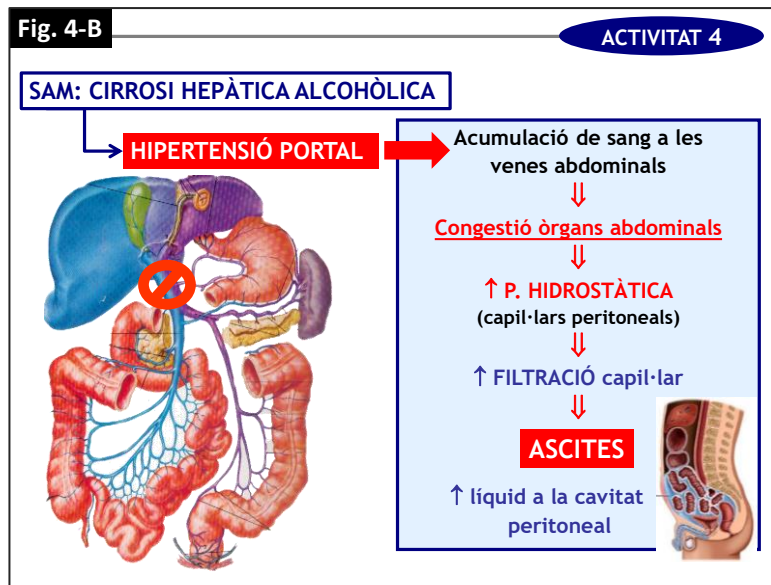
**EDEMA**



**EDEMA MAL·LEOLAR**



**ASCITES**



**FIGURA 5.- Activitat 5: SÍNDROME de MALABSORCIÓ a la CIRROSI HEPÀTICA**

**Fig. 5-A** **ACTIVITAT 5**

La **insuficiència hepàtica** que pateix en Sam està associada a **SÍNDROME DE MALABSORCIÓ**. Amb el suport de l'article subministrat de Pérez Fernández et al., (2008):

- Descriu breument el **concepte de "síndrome de malabsorció"**
- A **quin tipus de nutrient/s** afecta la síndrome de malabsorció que pateix en Sam?

Modificat de: Pérez-Fernández et al., (2008)

"Conjunt de signes i símptomes que són deguts a la **inadequada absorció intestinal de nutrients**"

**MALDIGESTIÓ ⇒ MALABSORCIÓ**

(hidrats de carboni, greixos, proteïnes, vitamines i minerals)

1) SAM: **INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA\*\*\***  
⇒ **MALABSORCIÓ de GREIXOS i de vitamines liposolubles**

2) SAM: **ALCOHOLISME CRÒNIC** ⇒ **MALABSORCIÓ d'ÀCID FÒLIC**

**Fig. 5-B** **ACTIVITAT 5**

La **insuficiència hepàtica** que pateix en Sam està associada a **SÍNDROME DE MALABSORCIÓ**.

- Indiqueu, en el cas d'en Sam, la **patogènia d'aquesta síndrome**.
- Quina **manifestació clínica característica d'aquesta síndrome**, presenta en Sam?

**SAM: Cirrosi alcohòlica ⇒ INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA: ↓ Secreció bilis.**

⇒ **APORTACIÓ INSUFICIENT DE SALS BILIARS** a l'intestí

↓

**MALDIGESTIÓ i MALABSORCIÓ DE GREIXOS i de VITAMINES LIPOSOLUBLES (vit K, vit. D, vit A, vit E,...)**

- **ESTEATORREA: femtes amb ↑ contingut de greix**  
← presència de greixos no absorbits a la llum intestinal

**SAM: ALCOHOLISME CRÒNIC**

⇒ Interfereix la hidròlisi intestinal de l'àcid fòlic en forma de glutamat ⇒ **MALABSORCIÓ D'ÀCID FÒLIC.**

- Manifestacions d'anèmia: **astènia, anorèxia, pal·lidesa cutània.**

**FIGURA 6.- Activitat 6: CONSUM D'ALCOHOL – RISC DE PATIR MALALTIES**

**Fig. 6-A** **ACTIVITAT 6**

A partir de la informació relativa a les **BEGUDES ALCOHÒLIQUES** que consumeix en Sam, i amb el suport de la "Guia Clínica sobre alcohol":


- Calculeu el consum d'alcohol diari, expressat en g, que consumeix en Sam a l'actualitat. Incloeu els càlculs realitzats.

1 "cigaló"

↓

16 g alcohol

1 "cigaló" (50 mL de conyac)  
50 mL x 40% x 0,8 g/mL = 16 g




1 cervesa

↓

14,4 g alcohol

1 cervesa (300 mL)  
300 mL x 6% x 0,8 g/mL = 14,4 g



**Fig. 6-B** **ACTIVITAT 6**


(2 copes vi negre + 1 copa de conyac) / àpat principal

4 copes vi negre

↓

83,2 g alcohol

1 copa de vi negre (200 mL)  
200 mL x 13% x 0,8 g/mL = 20,8 g




2 copes conyac

↓

51,2 g alcohol

1 copa de conyac (80 mL)  
80 mL x 40% x 0,8 g/mL = 25,6 g



**SAM: CONSUM DIARI D'ALCOHOL**  
16 + 14,4 + 83,2 + 51,2 = 164,8 g alcohol / dia

**Fig. 6-C** **ACTIVITAT 6**

- Aquest consum incrementa el risc de patir problemes de salut?
- Quina és la patologia associada amb més risc relatiu per a en Sam donat el consum que fa d'alcohol? Justifiqueu la vostra resposta.

**Guia Clínica sobre alcohol: pàg. 33**

**Taula 4.2.** Riscs relatius de les afeccions seleccionades per a les quals l'alcohol és un factor de risc.

	Dones			Homes		
	Consum d'alcohol, g / dia					
	0-19	20-39	40+	0-39	40-59	60+
<b>Afeccions neuropsiquiàtriques</b>						
Epilepsia	1.3	7.2	7.5	1.2	7.5	6.8
<b>Afeccions gastrointestinals</b>						
Cirrosi hepàtica	1.3	9.5	13.0	1.3	9.1	13.0
Varïça esofàgica	1.3	9.5	9.5	1.3	9.5	9.5
Pancreatitis aguda i crònica	1.3	1.8	1.8	1.3	1.8	3.2

**SÍ. Incrementa el risc de patir alteracions neuropsiquiàtriques, gastrointestinals, metabòliques i endocrines, tumors malignes i malalties cardiovasculars**

**Fig. 6-D** **ACTIVITAT 6**

- Si en Sam fos una dona, quin seria el consum diari de begudes alcohòliques que hauria de fer per presentar un nivell de risc similar? Expressau aquest consum tant en grams com el seu equivalent en beguda/es alcohòlica/es concreta/es.

**Guia Clínica sobre alcohol: pàg. 33 i 20**


	Dones			Homes		
	Consum d'alcohol, g / dia					
	0-19	20-39	40+	0-39	40-59	60+
<b>Afeccions neuropsiquiàtriques</b>						
Epilepsia	1.3	7.2	7.5	1.2	7.5	6.8
<b>Afeccions gastrointestinals</b>						
Cirrosi hepàtica	1.3	9.5	13.0	1.3	9.1	13.0
Varïça esofàgica	1.3	9.5	9.5	1.3	9.5	9.5
Pancreatitis aguda i crònica	1.3	1.8	1.8	1.3	1.8	3.2

**"L'OMS considera "perjudicial" el consum mitjà que supera els 40 g d'alcohol diaris en el cas de les dones, i els 60 g diaris en el cas dels homes.**


**Consum diari d'alcohol equivalent al d'en Sam en dones = 164,8 x 40/60 = 109,87 ~ 110 g alcohol /dia:**

**2 copes de vi: 20,8 x 2 = 41,6 g i**  
**~ 5 gerres de cervesa: 14,4 x 5 = 72 g**

2 x



5 x



**FIGURA 7.- Activitat 7: METABOLISME DE L'ALCOHOL – DANY HEPÀTIC I FIBROSI**

**Fig. 7-A** **ACTIVITAT 7**

*El consum crònic d'alcohol, i el conseqüent metabolisme a través de diversos mecanismes enzimàtics endògens, induïx **DANY HEPÀTIC i FIBROSI**. Amb el suport del material del seminari de Bioquímica i l'article de Vera et al., (2006):*

- Enumereu les principals vies implicades en el metabolisme de l'alcohol. Quin és el principal compost tòxic generat per aquest metabolisme?

**Seminari BIOQUÍMICA: metabolisme i efectes metabòlics de l'etanol**

L'etanol s'absorbeix al tracte gastrointestinal i es metabolitza en el fetge, per 3 vies:

Vies de metabolisme de l'etanol

ALCOHOL DESHIDROGENASA (ADH)	SISTEMA MICROSOMAL OXIDACIÓ ETANOL (MEOS)	ACTIVITAT CATALASA (CAT)
------------------------------------	---	--------------------------------

- L'activitat alcohol deshidrogenasa citosòlica (ADH).
- El sistema microsomal oxidatiu de l'etanol (MEOS) del reticle endoplasmàtic.
- L'activitat catalasa (CAT) dels peroxisomes.

Cadascuna d'aquestes vies produeix alteracions metabòliques i tòxiques, i totes tres generen un metabòlit molt tòxic: **l'acetaldehid**. L'acetaldehid és el responsable de gran part del dany cel·lular que ocasiona l'etanol.

**Fig. 7-B** **ACTIVITAT 7**

- Perquè el fetge és el principal òrgan afectat pel consum d'alcohol?

**Seminari BIOQUÍMICA: metabolisme i efectes metabòlics de l'etanol**

L'etanol s'absorbeix al tracte gastrointestinal i es **metabolitza en el fetge**.

Oxidació hepàtica de l'etanol via ADH

- És el principal mecanisme d'oxidació.
- La alcohol deshidrogenasa citoplasmàtica (ADH) oxida l'alcohol a **acetaldehid**.
- Si la quantitat d'alcohol és elevada o hi ha un consum crònic elevat, l'acetaldehid s'acumula en el fetge i augmenta a la sang.

**FIGURA 8.- Activitat 8: CIRROSI HEPÀTICA ALCOHÒLICA (I. hepàtica i hipertensió portal)**

**Fig. 8-A** **ACTIVITAT 8**

*A en Sam se li diagnostica una **CIRROSI HEPÀTICA ALCOHÒLICA**.*

- Del llistat de semiologia de l'activitat 1, indiqueu 2 manifestacions clíniques associades a la insuficiència hepàtica i 2 manifestacions degudes a la hipertensió portal que pateix en Sam.

Semiologia d'en Sam	Insuficiència hepàtica (IH) Hipertensió portal (HP)
• Manifestacions d'anèmia: anorèxia, astènia, pal·lidesa cutània,	Hipertensió portal Insuficiència hepàtica
▪ esteatorrea	Insuficiència hepàtica
▪ eritema palmar	Insuficiència hepàtica
▪ edema mal·leolar	Insuficiència hepàtica
▪ ascites	Hipertensió portal (I.H)
▪ esplenomegàlia	Hipertensió portal

Fig. 8-B

ACTIVITAT 8

- Amb el suport de l'article de García Buey et al., (2012), **identifiqueu en quina fase de la malaltia (cirrosi compensada o descompensada) es troba en Sam. Justifiqueu la resposta.**

**García Buey et al., (2012)**

Histològics (METAVIR)	F1 - F3	F4 (cirrosi)		
Clinics	No cirrosi	Compensada	Compensada	Descompensada
Sintomas	Ninguno	Ninguno (no varices)	Ninguno (varices presentes)	Ascitis, hemorragia variceal, encefalopatia
Estadifaje	—	Estadio 1	Estadio 2	Estadios 3 y 4
Hemodinàmica (GPVH mm Hg)		> 6	> 10	> 12
Biològics	Fibrogénesis y angiogénesis	Puentes de fibrosis	Puentes de fibrosis patentes y nódulos	Fibrosis no degradable

Fig. 3. Clasificación de la enfermedad hepática crónica basada en parámetros histológicos, clínicos, hemodinámicos y biológicos. Modificada de Friedman y García-Tsao G, et al. GPVH: gradiente de presión venosa hepática.

**CIRROSI DESCOMPENSADA** per la presència d'ascites, signe clau de cirrosi descompensada. (*Estadi 3: ascites amb o sense varices esofàgiques en un pacient que mai ha sagnat*)

**FIGURA 9.- Activitat 9: CONSELLS A LA POBLACIÓ GENERAL COM A PROFESSIONAL**

Fig. 9

ACTIVITAT 9

Imagineu que en Sam és un pacient habitual de l'Oficina de Farmàcia on esteu treballant i, per tant, heu viscut de prop la seva evolució aquests darrers anys. Fa uns dies, que un amic vostre -en Ramon, que és constructor- i client habitual de la vostra farmàcia, us explica que li han diagnosticat una "esteatosis hepàtica" causada pel consum d'alcohol. Està sorprès ja que, reconeix que beu "però no massa" i té la sensació que ho té molt controlat, .....

- Indiqueu i redacteu de **forma entenedora els consells** que li podrieu transmetre a en Ramon per evitar que acabés com en Sam. És fonamental que aquests siguin consensuats pels 2 membres del grup.



**ATENCIÓ FARMACÈUTICA**

- **Facilitar informació** sobre els perills d'un consum excessiu d'alcohol.
- **Recomanacions** per ajudar a reduir el consum d'alcohol.
- Esmentar els **beneficis** que comporta la reducció d'alcohol.
- **Llenguatge entenedor, oferir-li suport** i possibilitat de seguiment, .....
- Cal **garantir la confidencialitat!!!**

## BIBLIOGRAFIA

- Anderson P, Gual A, Colom J (2005). Alcohol i atenció primària de salut: Guia Clínica per a la identificació i les intervencions breus. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona.
- Estruch R. "Efectos del alcohol en la fisiología humana". *Adicciones*, 2002; 14 (Supl. 1):43-61.
- Franch A, Castell M, Pérez-Cano FJ, Pérez-Bosque A, Vinardell MP, Planas JM, Cambras T, Castellote C. "Promoció de l'aprenentatge integrat mitjançant casos clínics interdisciplinaris al Grau de Farmàcia. Valoració de l'aplicació a l'assignatura de Fisiologia i Fisiopatologia II". *Revista del CIDUI* 2014; nº 2. ISBN: 2385-6203.
- García Buey L, González Mateos F, Moreno-Otero R. "Cirrosis hepática". *Medicine*, 2012; 11:625-633.
- Pérez Fernández MT, Temiño López-Jurado R, Fernández Gil M, Calvo Moya M. "Síndrome de malabsorción intestinal (1)". *Medicine*, 2008; 10:197-206.
- Porth CM. Fisiopatología. Salud-enfermedad: un enfoque conceptual. 7a ed. Madrid: Médica Panamericana, 2006.
- Vera M, Nieto N. "Células estrelladas hepáticas y hepatopatía alcohólica". *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2006; 98:674-684.
- **Diccionari enciclopèdic de Medicina.** Disponible a:  
[http://www.acmcb.es/pages/academ/vidaacad/publica/dem\\_f.htm](http://www.acmcb.es/pages/academ/vidaacad/publica/dem_f.htm)



### 3.5. EXPERIMENTACIÓ EN QUÍMICA ORGÀNICA I FARMACÈUTICA

#### PROFESSORS IMPLICATS:

Amat Tusón, Mercedes  
Casamitjana Badia, Núria  
Diaba, Faiza  
Diez Pascual, Anna  
Dinarès Milà, Immaculada  
Griera Farrés, Rosa  
Llor Brunés, Núria  
Zulaica Gallego, Ester

#### ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:

L'assignatura d'Experimentació en Química Orgànica i Farmacèutica és una assignatura de caire pràctic que es desenvolupa en gran part al laboratori. Paral·lelament es fan seminaris on s'estudien les tècniques d'identificació estructural de compostos orgànics basades en tècniques d'espectroscòpia. El cas clínic s'ha tractat en classes de seminaris en un tema apart al final del curs. En aquest tema es fa un *resum dels continguts* de l'assignatura prenen com a eix el cas clínic. Així, es tracten aspectes químics de l'etanol com a component bàsic de begudes alcohòliques i algunes característiques quant a l'obtenció d'aquestes begudes. També es consideren els mètodes per a la determinació del grau d'alcoholèmia sent un d'ells un mètode espectroscòpic. Finalment s'estudia l'estructura, propietats, preparació al laboratori i determinació estructural d'alguns fàrmacs emprats en pacients amb un consum de risc d'alcohol (disulfiram, atenolol).

La matèria d'aquests seminaris és avaluable.

#### INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:

Atès que l'aproximació d'Experimentació en Química Orgànica i Farmacèutica al cas és evidentment química, s'ha abordat d'una forma general i no en un moment determinat de l'evolució del cas.

#### OBJECTIUS A ASSOLIR:

Es pretén que l'estudiant faci un exercici d'integració, de síntesi i anàlisi dels continguts de l'assignatura tant els que fan referència als aspectes pràctics del treball de laboratori com els mètodes de determinació estructural. D'altra banda, i atès que es presenta una aproximació química molt lligada als aspectes clínics que es desenvolupen en altres assignatures del grau, s'amplia la visió global del cas des d'una altra perspectiva.

#### CONTINGUTS DEL CAS CLINIC DINS DE L'ASSIGNATURA

##### 1. INTRODUCCIÓ.

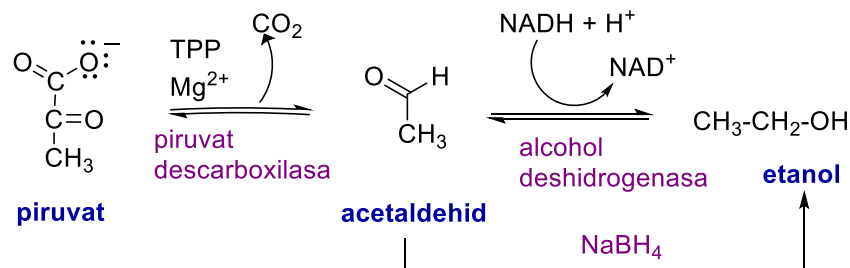
L'origen del consum d'alcohol es remunta probablement al neolític, quan l'home va començar a emmagatzemar en recipients de ceràmica productes com la mel, fruites, llavors i cereals. La



descomposició dels hidrats de carboni d'aquests productes per part de bacteris i llevats com *Saccaromyces cerevisiae* produïa una substància amb efecte embriagant. S'havia descobert un procés anomenat *fermentació*, mitjançant el qual es poden aconseguir begudes amb un contingut d'alcohol de fins el 10-15%.



La preparació de begudes alcohòliques consisteix actualment en un procés de fermentació anaeròbica en el qual es forma l'etanol a partir dels hidrats de carboni presents en cereals com l'ordi, el blat o el sègol o bé d'altres matèries primeres com el raïm o la poma. La zimasa és una barreja enzimàtica complexa segregada pels llevats, que catalitza la glicòlisi o descomposició de la glucosa i d'altres sucres senzills a etanol i diòxid de carboni. Aquest procés de glicòlisi condueix a piruvat (compost amb 3 carbonis) que es reduït a acetaldehid (compost amb 2 carbonis) i aquest a etanol. Els enzims que catalitzen aquest procés d'oxidació-reducció son dependents dels sistema NAD-NADH (coenzims). En el laboratori, una reducció similar a la que pateix l'acetaldehid per donar etanol té lloc a partir de reactius com el borohidruir sòdic (NaBH<sub>4</sub>) el qual transforma el grup carbonil de l'aldehid en un alcohol primari per un mecanisme anàleg.



En el procés enzimàtic, si s'assoleixen unes determinades concentracions d'etanol, els enzims es desnaturalitzen, de manera que es desactiven i la reacció s'atura:

- Els llevats de la cervesa es desactiven amb un 5-6% d'etanol per volum.
- Els llevats del vi es desactiven amb un 10-15% d'etanol per volum.

D'aquesta manera, en les **begudes alcohòliques fermentades** la concentració d'etanol mai és superior a 17 grams per cada 100 grams de beguda. Les **begudes alcohòliques destil·lades** són aquelles que s'obtenen a través d'un procés de destil·lació, el qual permet augmentar la concentració d'etanol a una beguda fermentada. L'alcohol bull a 78°C i l'aigua a 100°C, per lo qual s'evapora més ràpid que aquesta. Aquest vapor d'alcohol es fa passar a través de tubs de refredament on es condensa, permetent obtenir begudes amb un contingut d'etanol fins a set o vuit vegades superior al de les begudes fermentades de les quals procedeixen. Aquestes begudes (ginebra, vodka, whisky, conyac, brandi...) acostumen a tenir un grau alcohòlic entre 17 i 45 graus.



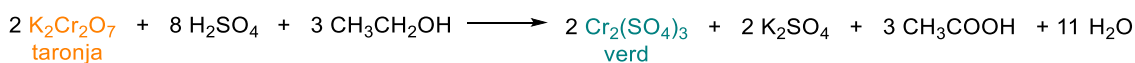
**Figura 1: alambí de destil·lació**

## 2. ALCOHOLÈMIA: anàlisi

L'**alcoholèmia** és la concentració d'alcohol present a la sang en un moment determinat. Depèn de diversos factors, com la presència de menjar a l'estómac (en presència de menjar el ritme d'absorció pot alentir-se fins un 50%), el tipus de menjar ingerit (els menjars amb greixos i proteïnes alenteixen l'absorció, mentre que els hidrats de carboni l'acceleren), la velocitat amb la qual s'ha ingerit l'alcohol (si es beu a poc a poc no hi ha ascensos bruscos en l'alcoholèmia), si l'alcohol estava o no mesclat amb begudes gasoses (l'anhidrid carbònic accelera l'absorció). També depèn del volum corporal (a més pes, l'alcohol es dilueix més i els efectes són més lents i menys intensos) o el sexe.

L'**anàlisi d'alcoholèmia** es pot fer a partir de diferents mostres: sang, orina, saliva, alè... Habitualment, l'alcoholèmia es mesura en *grams d'alcohol pur per litre de sang*, encara que la taxa d'alcohol també es pot mesurar en l'aire expirat. L'anàlisi de l'alè ens permet de forma indirecta determinar el grau d'alcoholèmia. La concentració d'alcohol en l'aire alveolar és directament proporcional a la seva concentració a la sang a la temperatura corporal i es manté en un valor constant. Així, per al càlcul de la concentració d'alcohol en alè s'utilitza la raó sang/alè 2100:1 establerta en 1950 per Harger, Forney i Barnes<sup>1</sup>.

La determinació d'alcohol en sang (*test d'alcoholèmia*) per anàlisi de l'alè es pot fer utilitzant diferents tècniques. Entre elles, una de les tècniques més senzilles es basa en un procés d'oxidació de l'etanol amb sals de crom que canvien de color en reduir-se. La valoració i quantificació d'aquest canvi de color és la base dels **alcoholímetres químics** senzills utilitzats en els controls de trànsit. A Espanya no es permet la conducció si es superen els 0,5 grams per litre de sang (o els 0,25 mg per litre d'aire expirat).



**Altres alcoholímetres** basats també en l'anàlisi de l'alè utilitzen dispositius d'energia IR, cèl·lules electroquímiques, dispositius duals (combinació dels anteriors)... Els basats en la tècnica d'*espectroscòpia IR* identifiquen la presència d'etanol per l'anàlisi del seu espectre.

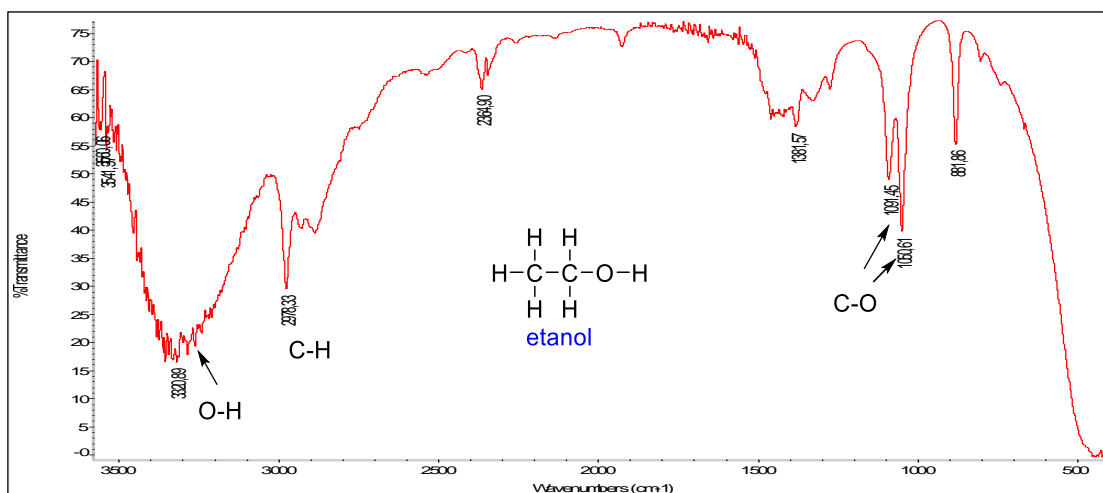
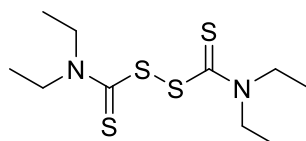


Figura 2: espectre IR de l'etanol

## 3. SÍNTESI I DETERMINACIÓ ESTRUCTURAL D'ALGUNS FÀRMACS UTILITZATS EN PACIENTS AFECTATS D'ALCOHOLISME

El **disulfiram** (Antabús®), és un dels fàrmacs més utilitzats en la teràpia de deshabitació alcohòlica. Una ingesta d'alcohol mentre el pacient segueix aquest tractament provoca una simptomatologia desagradable (malestar, nàusees, mareig, vòmits...). Aquests símptomes

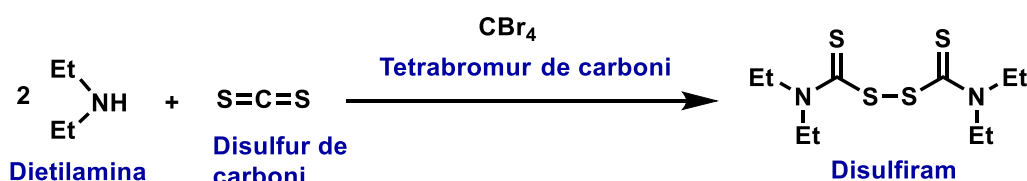


**Disulfiram**

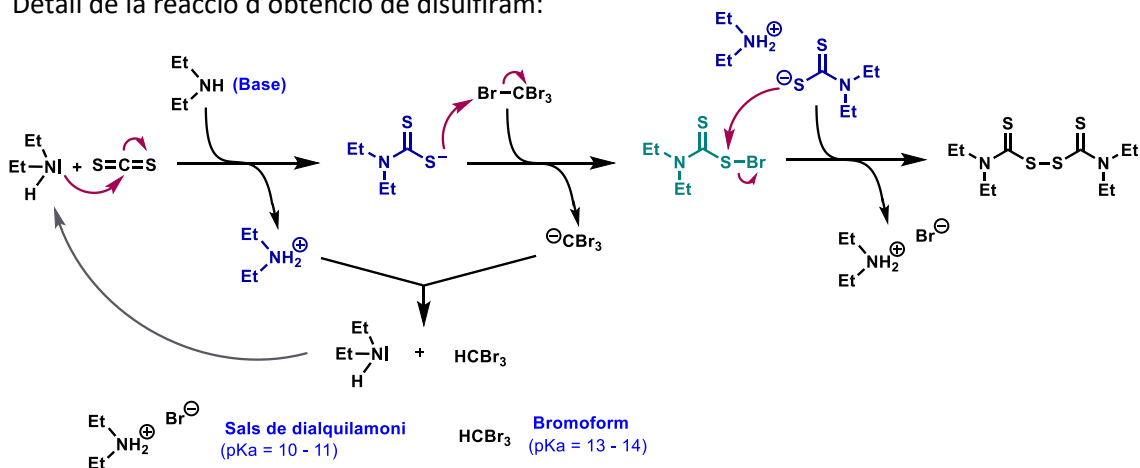
(disulfuro de bis(dietiltiocarbamoil))

s'originen pels nivells elevats d'acetaldehid en l'organisme a causa de la inhibició del metabolisme de l'etanol, mode d'acció d'aquest fàrmac. L'antabús actua inhibint l'enzim que oxida l'acetaldehid a acetat, compost final del metabolisme de l'etanol, que és excretat per l'organisme.

La preparació del **disulfiram** al laboratori<sup>2</sup> té lloc a partir de dietilamina i disulfur de carboni. La molècula presenta una elevada simetria amb un pont disulfur que uneix dos unitats de tiocarbamat. La síntesi d'aquest compost implica l'addició de dietilamina a disulfur de carboni per donar lloc a un intermedi, tiocarbamat, que evoluciona per reacció amb tetrabromur de carboni i posterior desplaçament de l'àtom de brom per una segona molècula de tiocarbamat.



Detall de la reacció d'obtenció de disulfiram:



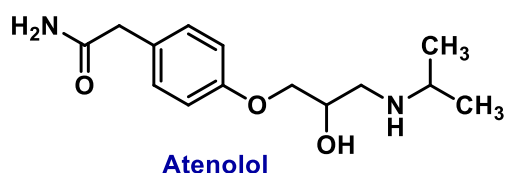
Aspectes rellevants d'aquest procés són el propi mecanisme de la reacció, l'estequiometria i els subproductes que es formen. Altres aspectes d'interès són els relacionats amb la manipulació segura dels reactius i dissolvents de la reacció i la prevenció de riscos experimentals.

És d'interès el procés d'aïllament del producte del cru de reacció i la seva purificació: tècniques utilitzades fins l'obtenció del compost pur lliure d'altres contaminants com subproductes, dissolvent o excés de reactius que no s'han consumit en el decurs de la reacció. L'eficiència del procés s'avalua fent el càlcul del percentatge de rendiment de la reacció.

Tots aquests aspectes han estat tractats pels alumnes de pràctiques amb altres exemples, de manera que s'avaluen coneixements treballats en la primera part de l'assignatura.

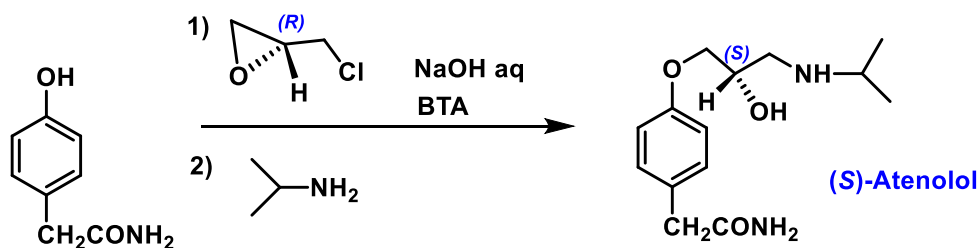
L'estudi dels espectres de ressonància magnètica nuclear de protó (RMN-<sup>1</sup>H) i de carboni 13 (RMN-<sup>13</sup>C) del disulfiram són especialment adients com a mètodes emprats per identificar aquest compost.

Un altre fàrmac que s'estudia des del punt de vista sintètic el constitueix l'**atenolol**, fàrmac del grup dels β-bloquejats que s'utilitza per tractar els símptomes d'ansietat associats a l'abstinència de l'alcohol en el tractament de desintoxicació.



2-[4-[2-Hidroxipropoxi]fenil]acetamida

Aquest compost presenta en la seva estructura un estereocentre, sent l'entòmer l'enantiòmer *S* tot i que es comercialitza en forma racèmica. La seva preparació estereoselectiva es troba descrita a partir de la 4-(hidroxifenil)acetamida per reacció amb epiclorhidrina quiral (enantiòmer *R*) en condicions de transferència de fase i posterior reacció de l'ariloximetiloxirà així obtingut amb l'isopropilamina<sup>3</sup>. En aquest cas i d'acord amb la naturalesa del compost (sòlid), l'atenolol es purifica per cristal·lització. La identificació de l'estructura de l'atenolol es fa en base a les seves dades espectroscòpiques: infraroig, ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni 13.



BTA: clorur de benziltrimetilamoni

Altres exemples que es poden utilitzar per il·lustrar el procés d'elucidació estructural de compostos orgànics per mètodes espectroscòpics són els corresponents a molècules com l'etanol, l'àcid pirúvic, l'acetaldehid... així com d'altres fàrmacs utilitzats per alleugerir l'ansia de prendre alcohol com l'acamprosat i l'haloperidol.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Harger, R.V.; Forney, R.B.; Barnes, H.B.; *J. Lab. Clin. Med.* **1950**, *36* (2), 306-18
- [2] Liang, F.; Tan, J.; Piao, C.; Liu, Q. *Synthesis*, **2008**, *22*, 3579-3584.
- [3] Kitaori, K.; Takehira, Y.; Furukawa, Y.; Yoshimoto, H.; Otera, *J. Chem.Pharm.Bull.* **1998**, *46*, 505-507.

### 3.6. FISIOLOGIA I FISIOPATOLOGIA III

#### **PROFESSORS IMPLICATS:**

Rut Ferrer Roig,  
Raquel Martín Venegas,  
Carme Pelegrí Gabaldà,  
Anna Pérez Bosque,  
Manel Rabanal Tornero,  
Jordi Vilaplana Hortensi

#### **ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:**

A l'assignatura de Fisiologia i Fisiopatologia III del Grau de Farmàcia de la Universitat de Barcelona s'imparteixen els continguts d'anatomia, fisiologia i fisiopatologia humanes dels sistemes respiratori, renal, endocrí i reproductor, així com la termoregulació. El cas clínic del Sam s'ha incorporat al temari de l'assignatura a través de la disfunció erèctil causada per l'alcoholisme crònic, tot ampliant el cas clínic original.

Es va dissenyar un seminari específic del sistema reproductor on, a través del cas del Sam, es tracta de forma més àmplia la disfunció erèctil, incidint en l'alcoholisme com a possible causa. A més a més, en aquest seminari s'integren continguts de l'assignatura Fisiologia i Fisiopatologia III amb continguts d'altres assignatures cursades anteriorment i relacionats amb la disfunció erèctil del cas d'en Sam. Per fer aquest seminari s'ha elaborat material docent específic que incorpora material docent comú del grup CCT-Farma disponible al Campus Virtual de la Universitat de Barcelona.

A l'examen final s'inclouen algunes preguntes sobre la disfunció erèctil directament relacionades amb l'alcoholisme crònic. A més a més, per valorar l'acceptació dels estudiants del seminari sobre el sistema reproductor, a final de curs es realitza una enquesta en la que, entre d'altres, es pregunta als alumnes si el seminari sobre el cas d'en Sam els ajuda a entendre la disfunció erèctil.

#### **INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:**

A la Fisiologia i Fisiopatologia III, donat que es tracta la disfunció erèctil del Sam, hem desenvolupat la part del cas clínic a partir dels seus 25 anys, quan inicia una relació de parella amb la Mary. A partir d'aquí varem fer una ampliació de la història i la vam enllaçar amb la part del cas original dels seus 47 anys, on inicia una relació amb una antiga companya d'Alcohòlics Anònims.

#### **Cas original:**

*25 anys*

*En Sam te 25 anys i ha iniciat una relació de parella amb una antiga companya de la Facultat. Segueix pensant que la ingesta que fa d'alcohol es normal, i ha superat amb escreix el consum de 80 g d'alcohol al dia. La seva companya na Mary es abstèmia, però lentament s'inicia al consum d'alcohol induïda per en Sam.*

47 anys

*Més tard, als 47 anys, en Sam inicia una relació amb una antiga companya d'Alcohòlics Anònims i s'adona que segueix tenint problemes d'erecció. Torna al sexòleg però aquesta vegada per decisió pròpia.*

#### **Ampliació de la història:**

*En Sam estableix una relació sentimental amb la Mary però té problemes per mantenir relacions sexuals i a més a més, no en té ganes gaire sovint. Durant un temps el seu problema d'erecció no dificulta en gran mesura la seva relació sentimental però al cap d'un parell d'anys, la Mary li demana fer una abordatge terapèutic. En Sam no reconeix el seu problema d'alcoholisme i atribueix la seva disfunció erèctil a la situació estressant que està passant a la seva feina. Finalment, la Mary el pressiona per anar junts al sexòleg. El sexòleg detecta que el problema és l'alcohol, fet que el Sam no admet. Tot i així, li prescriu sildenafil per ajudar-lo a afrontar les seves relacions sexuals sense tanta angoixa. Tanmateix, la relació amb la Mary es trenca.*

*Més tard, als 47 anys, en Sam inicia una relació amb una antiga companya d'Alcohòlics Anònims i s'adona que segueix tenint problemes d'erecció. Torna al sexòleg però aquesta vegada per decisió pròpia. El sexòleg li torna a fer el mateix diagnòstic i li recomana que deixi l'alcohol i que torni a prendre sildenafil per ajudar-lo amb la seva impotència.*

#### **OBJECTIUS A ASSOLIR:**

Els objectius d'aquest estudi van ser:

- Conèixer la fisiologia de l'erecció, considerant els esdeveniments neurològics i vasculars implicats
- Comprendre la etiologia de la impotència o disfunció erèctil, coneixent les causes psicògenes, neurògenes, hormonals i vasculars que hi poden intervenir
- Profunditzar en els possibles efectes de l'alcoholisme sobre la disfunció erèctil
- Integrar els coneixements previs de bioquímica i fisiologia relacionats amb la fisiologia del sistema vascular que es requereixen per comprendre l'erecció i la disfunció erèctil

#### **CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA**

**Resposta sexual masculina:** és un conjunt de reflexos medul·lars iniciats per estímuls mecànics i/o psíquics que donen lloc a l'orgasme i a l'ejaculació. La resposta sexual té 4 etapes: excitació (erecció), planell, orgasme (emissió + ejaculació) i relaxació.

Durant l'excitació, diversos estímuls físics i psicològics activen reflexos parasimpàtics, que s'integren a la zona sacre. En l'home, l'excitació comporta l'erecció.

Hi ha una erecció psicògena, per informació cerebral que arriba a la zona sacre per la medul·la (sensacions visuals, records, ...). També existeix la erecció reflexogènica, per estimulació de mecanoreceptors del gland. Els estímuls sensitius viatgen pel nervi pudend aferent cap a la zona sacre. El reflex s'integra a la zona sacre i algunes fibres postganglionars parasimpàtiques (viatgen per nervis esplànctics pèlvics) produeixen la relaxació del múscul llis vascular, la qual cosa permet la vasocongestió dels teixits genitals.

Els impulsos parasimpàtics causen l'alliberament de neurotransmissors i hormones locals, com l'òxid nítric, que relaxa el múscul llis vascular del penis, vasodilatació. L'òxid nítric activa la guanilat ciclasa, que incrementa la producció de cGMP, un potent vasodilatador. Es dilaten les artèries dels cossos cavernosos i l'esponjós del penis (artèria dorsal i artèria cavernosa) i entren gran quantitats de sang (en els sins venosos d'aquests teixits). L'expansió d'aquests teixits erèctils comprimeix les venes superficials que normalment drenen la sang del penis, la qual cosa produeix la vasocongestió i la rigidesa: erecció. A més a més, els impulsos parasimpàtics també fan que les glàndules de Cowper secretin moc, que flueix per la uretra i dona lubricació per facilitar el coit. El penis està flàccid la major part del temps perquè els impulsos simpàtics causen la constricció de les seves artèries, la qual cosa limita l'entrada de sang a l'òrgan. El sildenafil inhibeix la degradació de cGMP per les fosfodiesterases, i s'utilitza per al tractament de la impotència. Altres canvis durant la fase d'excitació són l'augment de la freqüència cardíaca i la pressió sanguínia, hiperventilació i augment del to muscular en tot el cos.

Els canvis que s'inicien durant l'excitació es mantenen a nivells intensos durant la fase de plaer, que pot persistir uns quants segons o molts minuts. Després ve l'orgasme, que és l'etapa més breu durant la qual l'home ejacula i experimenta diverses contraccions musculars rítmiques a intervals de 0.8s, acompanyades de sensacions de plaer intenses. L'orgasme comprèn dues fases:

- Emissió: moviment del semen des de l'epidídim cap a la uretra
- Ejaculació: propulsió del semen fora de la uretra

Durant l'orgasme també hi ha:

- contracció músculs cremàster i dartos
- tancament esfínter base bufeta urinària (esfínter uretral intern, control involuntari), per evitar que orina surti durant ejaculació i que entri semen a la bufeta
- contraccions peristàltiques del múscul llis dels conductes
- contracció múscul llis del les glàndules

A l'orgasme hi ha intensa sensació de plaer, augment freqüència cardíaca, augment freqüència respiratòria, contraccions tòniques múscul esquelètic i hi poden haver alteracions de consciència.

Després de l'orgasme, l'home entra en un període refractari, de recuperació, durant el qual és fisiològicament impossible que torni a haver ejaculació i orgasme. Pot durar des d'uns minuts fins a hores.

**Disfunció erèctil:** La disfunció erèctil es defineix com la incapacitat per aconseguir o mantenir una erecció satisfactòria per a l'activitat sexual. La disfunció erèctil pot ser desencadenada per factors psicològics i causes orgàniques.

Etiologia:

- Causes psicògenes: ansietat, relacions tenses, depressió, trastorns psicòtics com la esquizofrènia.
- Causes orgàniques: poden ser molt variades:

- Neurògenes: Parkinson (disminució de la líbido, per pèrdua de neurones dopaminèrgiques), accident vascular cerebral, traumatisme cerebral, lesions medul·lars (segons la zona i la magnitud de la lesió), alteracions sensibles (diabetis mellitus), alteracions motores per cirurgia pèlvica (prostatectomia).
- Hormonals: disminució dels nivells d'andrògens (hipogonadisme primari i secundari, envelliment)
- Vasculars: insuficiència arterial peniana (hipertensió, hiperlipidèmia, accidents bicicleta, tabaquisme per donar vasoconstricció, diabetis mellitus, radioteràpia pelviana, alcoholisme que inhibeix òxid nítric)

**Disfunció erèctil i alcoholisme:** El procés d'erecció és el resultat de la integració de processos psicològics, neurològics i vasculars que es combinen per iniciar una resposta fisiològica als vasos sanguinis del penis. La dilatació del múscul llis dels vasos sanguinis del penis i per tant, l'erecció, està mediada per l'òxid nítric (NO). El NO es produeix a les neurones eferents del sistema nerviós parasimpàtic que innerven les artèries i els sinusoides del cos cavernós i també és sintetitzat a les cèl·lules endotelials d'aquests vasos sanguinis. El NO és sintetitzat per la NOS (NOS) a partir de la L-Arg amb la conseqüent producció de L-citrul·lina. A la musculatura llisa dels vasos sanguinis, el NO activa una guanilat ciclasa que produeix guanosil monofostat cíclic (cGMP) que al seu torn activa una proteïna cinasa G (PKG) que induïx una disminució de la concentració intracel·lular de  $Ca^{2+}$  i una disminució de la sensibilitat dels elements contràctils al  $Ca^{2+}$  que són els responsables de la relaxació muscular i, per tant, de la vasodilatació.

El consum crònic d'alcohol produeix una disfunció erèctil a través d'un efecte de sedació, una disminució de la líbido, la inhibició de la secreció de testosterona a través d'un efecte tòxic al testicle i per inhibició de l'alliberament de gonadoliberina per part de l'hipotàlem. A nivell vascular, s'ha vist que l'acetaldehid, metabòlit de l'etanol, produeix una inhibició de la producció de NO. A més a més, l'alcohol estimula l'activitat de l'aromatasa, l'enzim que catalitza el pas d'androstenediona a estrona i la conversió de testosterona en estradiol.

Està descrit que en persones joves l'efecte de l'alcohol sobre la funció erèctil és degut sobretot a causes neurològiques i també a la disminució de la síntesi de testosterona. En persones més grans, que porten més anys consumint alcohol, s'hi afegeix l'efecte vascular.

## BIBLIOGRAFIA

Pelegrí C, Martín-Venegas R, Moreno JJ, Rabanal M, Pérez-Bosque A, Vilaplana J, Ferrer R (2013) Valoració de l'avaluació continuada a l'assignatura Fisiologia i Fisiopatologia III del Grau de Farmàcia. Dipòsit Digital de la UB. <http://hdl.handle.net/2445/50793>

Pelegrí C, Martín-Venegas R, Rodamilans M, Cambras T, Rabanal M, Pérez-Bosque A, Moreno JJ, Vilaplana J, Ferrer R (2015) Aplicación de un caso clínico interdisciplinario del Grado de Farmacia en la asignatura de Fisiología y Fisiopatología III. FEM. Revista de la Fundación Educación Médica 18(suppl 1): S46



### 3.7. FARMACOLOGIA GENERAL

**PROFESSORS IMPLICATS:** JUAN CARLOS LAGUNA EGEA

**ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:**

*El cas clínic s'ha integrat en el temari teòric de l'assignatura com material avaluable.*

**INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:**

El cas SAM s'ha integrat, com a tal, en el bloc temàtic "Factors que influencien l'acció dels fàrmacs". Prèviament, el paper de l'alcohol com inhibidor o inductor de diversos sistemes metabòlics, així com la seva participació en possibles interaccions medicamentoses d'origen farmacodinàmica o farmacocinètic, ha estat tractat en els blocs corresponents de "Metabolisme de Fàrmacs" en Generalitats de Farmacocinètica, i "Factors que influencien les interaccions medicamentoses" en Efectes Adversos i Interaccions.

**OBJECTIUS A ASSOLIR:**

*En el cas concret que ens ocupa, conèixer la influència de la ingesta d'alcohol sobre l'efecte dels fàrmacs en funció del patró de consum, ja sigui en forma aguda o crònica.*

**CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA**

A continuació, es presenta la informació proporcionada, detallada segons el temari de l'assignatura:

#### 3. Farmacocinètica

##### 3.5. Inductors i inhibidors enzimàtics:

Dintre del concepte dels fenòmens d'inducció i inhibició metabòlica, s'introdueix a l'alumne, en el cas particular de l'alcohol, en la importància del patró de consum del mateix, que pot determinar que actuï de forma totalment oposada sobre l'aclariment metabòlic dels fàrmacs

**FACTORS QUE DEPENEN DEL PACIENT: DIETA I HÀBITS**

- Alcohol
  - Intoxicació crònica: inductor del metabolisme
  - Intoxicació aguda: inhibidor del metabolisme
- Tabac
  - Els hidrocarburs aromàtics del fum actuen com inductors del CYP1A2 (AINES, anticoagulants)

Juan Carlos Laguna

19

#### 4. Efectes adversos i interaccions

4.1. Interaccions farmacològiques. Mecanismes bàsics d'interacció. Interaccions de rellevància clínica. Interacció fàrmac-aliment.

En aquest tema i, en funció dels coneixements previs sobre l'efecte del consum d'alcohol en el metabolisme de fàrmacs, així com els propis efectes de l'alcohol a l'organisme, s'introdueix a l'alumne en el paper determinant que pot tenir el consum d'alcohol en la producció d'interaccions medicamentoses amb manifestacions clíniques.

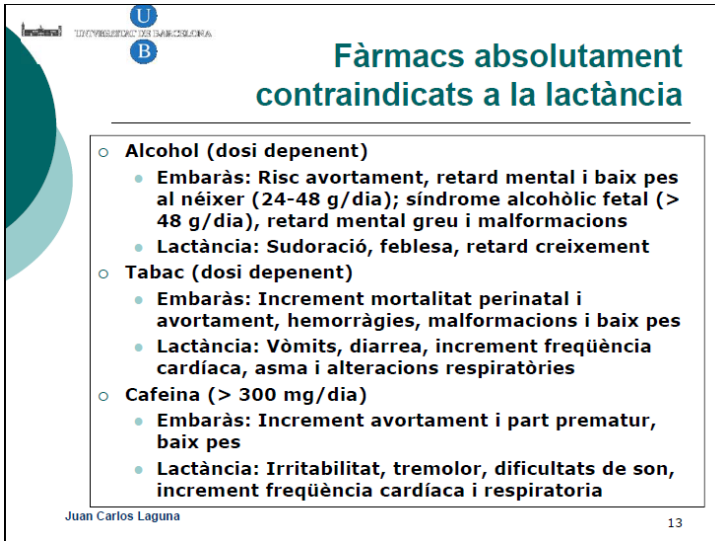
4.4. Resistència i tolerància als fàrmacs. Mecanismes. Farmacodependència i abús de substàncies. Síndrome d'abstinència

En aquest tema s'introdueix el concepte de substància reforçadora, fent veure com el consum crònic l'alcohol, entre d'altres substàncies reforçadores, pot actuar donant reaccions adverses relacionades amb el fenomen farmacològic de la tolerància, com son la farmacodependència i la síndrome d'abstinència.

#### 8. Factors que influeixen l'acció dels fàrmacs

8.1. Utilització de fàrmacs en l'embaràs i la lactància. Canvis farmacocinètics en la gestació. Efectes sobre l'embrió/fetus. Ús pediàtric dels fàrmacs. Farmacocinètica, càlcul de dosis.

En aquest cas, abordem el consum d'alcohol des de la perspectiva dels seus efectes sobre la dona gestant, el desenvolupament embrionari i fetal, i l'alletament del nou nat.



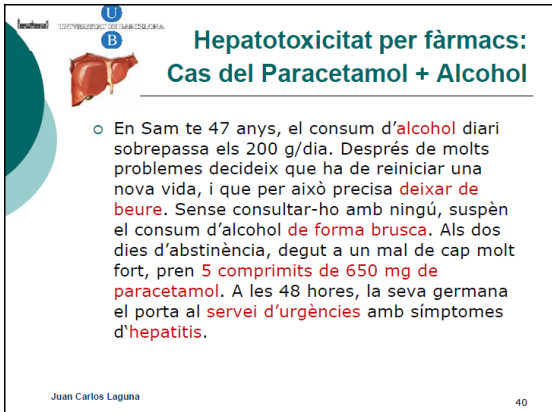
### Fàrmacs absolutament contraindicats a la lactància

- **Alcohol (dosi dependent)**
  - Embaràs: Risc avortament, retard mental i baix pes al néixer (24-48 g/dia); síndrome alcohòlic fetal (> 48 g/dia), retard mental greu i malformacions
  - Lactància: Sudoració, feblesa, retard creixement
- **Tabac (dosi dependent)**
  - Embaràs: Increment mortalitat perinatal i avortament, hemorràgies, malformacions i baix pes
  - Lactància: Vòmits, diarrea, increment freqüència cardíaca, asma i alteracions respiratòries
- **Cafeïna (> 300 mg/dia)**
  - Embaràs: Increment avortament i part prematur, baix pes
  - Lactància: Irritabilitat, tremolor, dificultats de son, increment freqüència cardíaca i respiratòria

Juan Carlos Laguna 13

8.3. Factors patològics que modifiquen la resposta als medicaments: insuficiència hepàtica i renal. Modificacions farmacocinètiques i ajust de la dosi. Hepatotoxicitat i nefrototoxicitat induïdes per fàrmacs. Medicació en pacients diarreics, amb vòmits o síndrome de malabsorció.

En aquest tema, aprofitem els coneixements sobre els efectes del consum d'alcohol adquirits durant el curs per comentar detalladament un hipotètic cas clínic de toxicitat hepàtica directa per metabolisme d'un fàrmac que es veu complicat per el consum concomitant d'alcohol.



### Hepatotoxicitat per fàrmacs: Cas del Paracetamol + Alcohol

- En Sam te 47 anys, el consum d'alcohol diari sobrepasa els 200 g/dia. Després de molts problemes decideix que ha de reiniciar una nova vida, i que per això precisa deixar de beure. Sense consultar-ho amb ningú, suspèn el consum d'alcohol de forma brusca. Als dos dies d'abstinència, degut a un mal de cap molt fort, pren 5 comprimits de 650 mg de paracetamol. A les 48 hores, la seva germana el porta al servei d'urgències amb símptomes d'hepatitis.

Juan Carlos Laguna 40



### Hepatotoxicitat per fàrmacs: Cas del Paracetamol + Alcohol

- El paracetamol es metabolitza principalment per sulfatació o glucuronidació. Una via més minoritària és la mediada pel citocrom P-450 2E1, el que condueix a l'intermedi altament reactiu N-aminoparaquinonaamina (NAPQI). Aquest compost produeix toxicitat hepàtica, però en condicions normals se'n produeix tan poc, que és ràpidament conjugat amb glutatí i dona lloc a àcid mercaptúric, que és inert i s'elimina de l'organisme sense causar problemes.
- L'etanol en condicions de consum crònic influeix l'expressió de l'enzim citocrom P-450 2E1, però alhora actua com a inhibidor del mateix. D'aquesta manera, mentre s'està consumint alcohol de forma regular, s'inhibeix la formació de NAPQI encara que l'enzim estigui induït. Però en el moment que es deixa de beure alcohol, la formació NAPQI es veu reforçada per la presència de l'enzim induïda i la manca de competència d'alcohol. D'aquesta forma, es poden produir efectes hepatotòxics.

Juan Carlos Laguna 41

## BIBLIOGRAFIA

Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Principios de interacción farmacológica en la práctica médica. Ars Medica, 2006.

Ruiz-Gayo, M & Fernández-Alonso, M. Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica. 2ª ed. Madrid. Medica Panamericana. 2013.

Stockley IH. Interacciones Farmacológicas. Pharma Editores 2004.

### 3.8. FARMACOLOGIA I TERAPÈUTICA I

#### PROFESSORS IMPLICATS:

Anna M<sup>a</sup> Canudas Teixidó,  
David Pubill Sánchez

#### ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:

El cas s'ha integrat com a treball autònom i avaluable (10 % de la qualificació en l'avaluació continuada). Ha permès integrar un nou tema que consideràvem important i que, degut a l'enfoc de l'assignatura basat en la patologia a tractar, no estava inclòs en el temari anterior. Es tracta del tema dels immunosupressors en el trasplantament d'òrgans i el tractament de l'encefalopatia hepàtica. El treball s'ha basat en un estadi de la malaltia d'en Sam (veure apartat següent) i el tractament farmacològic a què s'ha sotmès. La narrativa del cas, juntament amb la bibliografia a consultar, es van disposar al campus virtual de l'assignatura. A continuació de la descripció del cas, hi havia una sèrie de preguntes a contestar, amb espai limitat pel formulari. Durant el curs 2013-2014 es va fer entregar les respostes, en grups de 3 estudiants, i es van qualificar. En els dos cursos següents, per evitar la circulació i còpia dels treballs del curs anterior, l'avaluació es va fer mitjançant un qüestionari individual, al campus virtual, basat en les respostes a les preguntes que s'havien plantejat. El qüestionari feia una selecció aleatòria de preguntes del banc que vam preparar, barrejant l'ordre de les respostes i el temps per respondre era limitat.

#### INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:

Per integrar el cas al temari de la nostra assignatura, on només s'explicaven alguns immunosupressors per al tractament de malalties autoimmunitàries, vam haver de fer una ampliació del cas. Concretament, vam incorporar que en Sam presentava una cirrosi hepàtica que li provocava una hiperamonièmia i encefalopatia, i l'estat del seu fetge el feia candidat, si complia els requisits, a un trasplantament hepàtic. D'aquesta manera s'introduïa el tractament farmacològic de l'encefalopatia hepàtica i l'ús d'immunosupressors per evitar el rebuig de l'òrgan trasplantat.

#### OBJECTIUS A ASSOLIR:

- Conèixer el tractament farmacològic de l'encefalopatia hepàtica, la qual és molt freqüent en alcohòlics.
- Conèixer la utilització dels immunosupressors en la prevenció del rebuig d'òrgans trasplantats. Concretament, a més de conèixer els fàrmacs més representatius (ciclosporina, tacrolimús, corticoides a alta dosi...), tenir coneixement dels criteris d'elecció d'uns o d'altres en funció, principalment, de l'estat renal del pacient i del temps que ha passat des de la intervenció.

#### CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA

##### Cas presentat

*En Sam ha patit diversos ingressos hospitalaris deguts a alteracions hepàtiques cada vegada més marcades. En les últimes visites se li diagnostica una cirrosi hepàtica irreversible que li limita molt la qualitat de vida. Pateix símptomes característics d'encefalopatia hepàtica que*

s'han de tractar. L'única sortida que té és sotmetre's a un trasplantament hepàtic. Això comportarà:

- Per ser candidat elegible a trasplantament ha de deixar de forma demostrada i permanent l'alcohol.
- Tractament de l'encefalopatia hepàtica (lactulosa).
- Si se sotmet a trasplantament haurà de rebre medicació immunosupressora.

### Comentari del cas

La cirrosi hepàtica és la indicació més freqüent pel trasplantament hepàtic, constituint un 70-75% dels casos. Per altra banda, l'alcoholisme crònic en molts països continua sent la causa principal de cirrosi hepàtica. L'etilisme actiu es considera una contraindicació absoluta pel trasplantament, i en la majoria dels centres només s'accepta pel trasplantament als pacients que han complert almenys 6 mesos d'abstinència i han superat una valoració psicosocial.

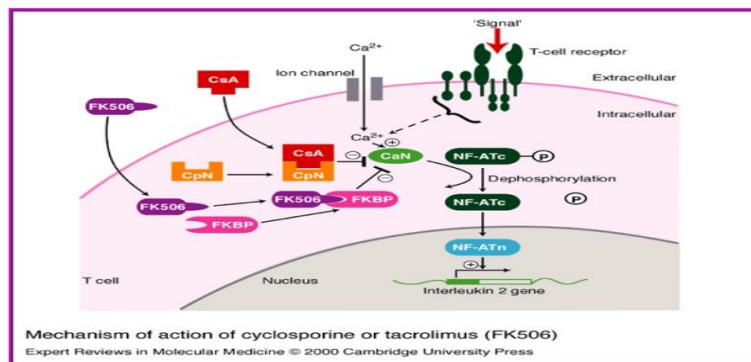
Les diferents combinacions d'immunosupressors fan que el rebuig del fetge sigui extremadament infreqüent. Els anticalcineurínics (ciclosporina A i tacrolimús) segueixen constituint la columna vertebral de les pautes d'immunosupressió. Altres immunosupressors que es poden administrar són el micofenolat de mofetil, els inhibidors de mTOR (sirolimús i everolimús) i els anticossos contra CD25 (daclizumab i basiliximab).

#### - Anticalcineurínics:

La ciclosporina és un polipèptid cíclic format per 11 aminoàcids, originalment obtingut d'un fong denominat *Tolypocladium inflatum*. El tacrolimús és un macròlid, derivat del fong *Streptomyces tsukubaensis*.

El mecanisme d'acció fonamental d'aquests fàrmacs és la inhibició de la producció de limfocines (inclosa IL-2), el paper de les quals és fonamental en la diferenciació i proliferació dels limfòcits T citotòxics.

Aquests fàrmacs bloquegen la transcripció del gen que codifica la IL-2, mitjançant el bloqueig de la calcineurina. La diferència entre els dos és la potència immunosupressora, més gran en el cas de tacrolimús.



Els dos es poden administrar per via IV o per via oral, però la seva biodisponibilitat oral és baixa i variable, ja que són fàrmacs molt lipofílics i es metabolitzen per enzims del citocrom P450.

Ambdós fàrmacs tenen bastants efectes adversos. La ciclosporina pot produir hipertensió arterial, nefrotoxicitat, neurotoxicitat, hepatotoxicitat, hirsutisme i hiperplàsia gingival. Pel que fa al tacrolimús, pot ser responsable de l'aparició de nefrotoxicitat, neurotoxicitat, erupcions pruriginoses, hipercalèmia, hipomagnesèmia, diabetis i alteracions gastrointestinals. De tota manera, al ser més potent que la ciclosporina A i administrar-se dosis menors, la nefrotoxicitat és més limitada.

– **Micofenolat de mofetil:**

Es tracta d'un profàrmac que, un cop administrat, permet l'absorció de l'acid micofenòlic, el qual és inhibidor selectiu reversible de la inosina monofosfat deshidrogenasa (IMPDH), enzim clau de la síntesi de novo de les bases púriques que catalitza la formació de nucleòtids de guanosina a partir de la inosina. Té efecte antiproliferatiu relativament selectiu sobre els limfòcits. Quant a efectes adversos, comporta algunes complicacions gastrointestinals (dolor abdominal, diarrea) i leucopènia.

– **Inhibidors de mTOR:**

El sirolimús o rapamicina és un macròlid, producte del bacteri *Streptomyces hygroscopicus*, que s'uneix a proteïnes citosòliques (com el tacrolimús) però en aquest cas inhibint no la calcineurina, sinó la via cel·lular de l'mTOR (molecular target of rapamycin), per unió al complex mTOR, proteïna quinasa capaç de regular el cicle cel·lular. S'utilitzen sobretot en trasplantaments de ronyó, degut a la seva baixa toxicitat renal en comparació amb els inhibidors de calcineurina. Els efectes adversos del sirolimús són trombocitopènia i hipertrigliceridèmia.

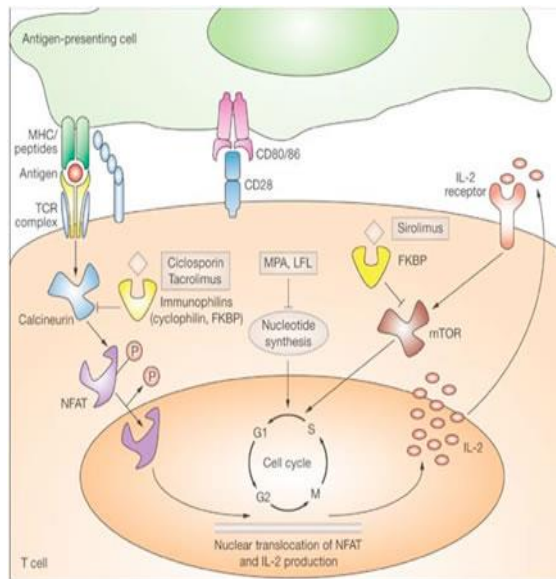
Everolimús és un derivat de sirolimus amb el mateix mecanisme d'acció, i presenta com a efecte advers hipercolesterolèmia i també trombocitopènia.

– **Anticossos antiCD25:**

Daclizumab i basiliximab són dos anticossos monoclonals, el disseny dels quals es va dur a terme quan es va saber la interacció entre IL-2 i el seu receptor, CD25, necessària per la proliferació i la síntesi de cèl·lules T citotòxiques. Així, l'ús d'aquests anticossos bloqueja aquesta interacció i elimina les cèl·lules que expressen CD-25 a la seva superfície.

Ambdós anticossos són d'ús parenteral i tenen pocs efectes secundaris.





A continuació es presenta el document de treball proporcionat a l'alumnat:

### **Alcoholisme: tractament farmacològic de l'encefalopatia hepàtica i immunosupressió en el trasplantament de fetge**

**Aquest cas clínic està relacionat i s'enllaça amb diferents etapes de la vida d'en Sam (a qui ja coneixeu d'altres assignatures). Trobareu la seva història prèvia i posterior a l'apartat de "Casos Clínic Transversals Farmàcia (Alumnes)" del Campus Virtual (Cas 1- Sam: Alcoholisme).**

#### **Descripció del cas**

En Sam és un home de 52 anys, amb antecedents d'alcoholisme crònic des dels 20 anys. Als 25 anys ja va ser diagnosticat d'una esteatosi hepàtica. Va ser operat d'una colelitiasi simptomàtica fa 6 anys per via clàssica. En aquell moment es van descriure algunes alteracions de les proves hepàtiques, estigmes de dany hepàtic crònic i, a la inspecció directa, un fetge petit d'aspecte micronodular del que no es va fer cap biòpsia.

Després de l'operació va evolucionar de manera favorable, tot i que passat un temps va notar un augment del volum abdominal progressiu i edema a les cames, per la qual cosa el metge de capçalera el derivà cap a l'hospital. Després d'un examen físic, en Sam va quedar ingressat amb diagnòstic de dany hepàtic alcohòlic descompensat per ascitis a tensió. Durant l'hospitalització se li realitzà una punció evacuadora de líquid ascític, en total 7 litres i, a part d'una dieta hiposòdica (2g/d), s'inicià el tractament farmacològic amb espironolactona (250 mg/dia) i furosemida (40 mg/dia) amb bona resposta clínica inicial, aconseguint bona diuresi i una reducció de pes de 7 kg en 12 dies. Es va donar d'alta en bones condicions generals i amb indicacions de restricció oral de sodi (2 g/dia) i continuació del tractament farmacològic.

Al cap de dos anys va tornar a la consulta del metge acompanyat de la seva germana, la qual explicà al doctor que últimament li havia notat un empitjorament de la memòria i de la capacitat de mantenir la concentració, així com una confusió lleu. A més, semblava que feia

uns dies que quan havia d'escriure alguna cosa li costava molt. Els símptomes neurològics s'havien iniciat 1 any abans. En aquell moment havia anat a un altre centre (a Urgències) per disàrtria i síndrome confusional de 48h d'evolució, on se li va realitzar una tomografia computeritzada (TC) cranial, que va donar resultats normals. Durant aquella estància a Urgències en Sam havia evolucionat favorablement i li havia desaparegut la clínica neurològica. Finalment, va ser donat d'alta sense un diagnòstic.

Els resultats analítics van ser normals excepte la trombocitopènia. Davant la presència de síndrome confusional i trombocitopènia se sospitava de l'existència d'una encefalopatia hepàtica junt a l'hepatopatia crònica. Per aquest motiu es va realitzar una **fibrogastroscòpia**, i un estudi hemodinàmic hepàtic, que va mostrar un gradient de pressió portal **elevat**. La biòpsia hepàtica transjugular va mostrar signes de cirrosi hepàtica. Degut a l'elevada pressió portal se li va realitzar una endoscòpia per tal d'observar la possible presència de varices esofàgiques i iniciar el tractament farmacològic adequat.

Després de normalitzar la simptomatologia de l'encefalopatia, en una visita a l'especialista, aquest li comenta a en Sam que el seu fetge està funcionant al límit, que la cirrosi ha arribat a un estat irreversible i que l'única possibilitat que té de sortir-se'n és canviant l'estil de vida i sotmetent-se a un trasplantament hepàtic. Ara bé, els requisits per ser un candidat el·ligible són molt estrictes i li dona uns fulls informatius perquè els llegeixi i valori. Passats vuit mesos, en Sam entra a la llista d'espera pel trasplantament. S'ha sotmès a un tractament de deshabitació i, després de grans esforços, fa més de 6 mesos que no tasta ni gota d'alcohol i l'informe psicològic ha estat favorable. Al cap de dues setmanes rep una trucada de l'hospital on li demanen que s'hi presenti urgentment: hi ha un fetge compatible esperant-lo. L'examen preoperatori indica una certa disfunció renal. Es prepara per la intervenció i se li administren 20 mg (IV) de Simulect® dues hores abans.

L'operació transcorre, sorprenentment per als metges, sense problemes importants, només han estat necessàries unes transfusions. Se li administra amoxicil·lina+àcid clavulànic i una cefalosporina de 3<sup>a</sup> generació com a profilàctics, tractament que es manté durant els cinc primers dies.

Ahora, s'inicia una pauta decreixent de glucocorticoide segons l'esquema següent:

Dia	Fàrmac	Dosi i via
0	Metilprednisolona	1 g (IV)
1	"	200 mg (IV)
2	"	160 mg (IV)
3	"	120 mg (IV)
4	"	80 mg (IV)
5	"	40 mg (IV)
6	"	30 mg (IV)
7 en endavant	Prednisona	20 mg (PO)



També es comença una perfusió de micofenolat de mofetil (1 g/12 h perfus. IV lenta, > 2 h) durant els 4 dies següents al trasplantament.

El dia 4 rep una nova administració de Simulect® i el dia 5 inicia el tractament per via oral amb Advagraf®, que haurà de mantenir, en principi, de forma indefinida. El micofenolat de mofetil passa a administrar-se via oral (1,5 g/12 h) durant les 6 primeres setmanes i 1 g/12h fins el mes 12. Als tres mesos fa una pauta descendent de la prednisona fins la seva retirada. Periòdicament es reajusta la dosi d' Advagraf® per obtenir uns nivells plasmàtics adequats en funció del temps post-trasplantament.

Passat un any del trasplantament i després de revisar l'analítica, l'especialista li canvia l' Advagraf® per Certican® (1 mg/12h).

Han passat quatre anys des del trasplantament. En Sam fa temps que continua només amb el Certican®, a més de simvastatina. La seva qualitat de vida, tret dels controls regulars a que s'ha de sotmetre, es pot considerar bona i, cada cop que veu una ampolla d'alguna beguda alcohòlica, en comptes de fer-ne un tast recorda tot el que ha passat i li dóna l'esquena.

#### **RESPONGUEU A LES SEGÜENTS QÜESTIONS DE FORMA CLARA I CONCISA**

1. Què és i per què es produeix l'encefalopatia hepàtica que presenta en Sam?
2. Explica de forma raonada quin és el tractament indicat davant la presència d'una encefalopatia hepàtica?
3. És la cirrosi etílica una indicació mereixedora i freqüent de trasplantament hepàtic? ¿Quina/es accions d'en Sam han estat decisives perquè fos candidat al trasplantament?
4. Quina és la finalitat dels glucocorticoides a les dosis administrades en aquest cas? Descriviu el mecanisme d'acció a través del qual es produeix el seu efecte.
5. Quina utilitat terapèutica té el micofenolat de mofetil? Descriviu el seu mecanisme d'acció. Per què s'associa a l'Advagraf®?
6. *S'associa a l'Advagraf per reduir la seva dosi i disminuir el risc d'insuficiència hepàtica.*
7. Quin fàrmac és l'Advagraf®? Quin és el seu mecanisme d'acció?
8. ¿Quina altra similar alternativa (en quan a principi actiu, no especialitat) hi hauria en comptes de l'Advagraf®? Descriviu el seu mecanisme d'acció. ¿Per quins motius creieu que no li han prescrit aquest altre tractament? Són els seus efectes adversos totalment iguals als de l'Advagraf®? Descriviu-los i compareu-los
9. Quin és el principi actiu del Certican®? Quin és el seu mecanisme d'acció? ¿Per quina raó creieu que li han canviat l'Advagraf® pel Certican®? ¿Quins efectes adversos li pot provocar el Certican®? Es poden controlar amb medicació?

## BIBLIOGRAFIA

Martínez, M.N. Protocolo de encefalopatía hepática. Sesiones en el servicio de Urgencias Hospital General Universitario de Alicante.

Aguilar, J. Encefalopatía hepática. *Medicine*. 2012;11(11):652-9

<http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/62/62v11n11a90135132pdf001.pdf>

Serrano, M.T. et al. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:422-27. Link: <http://zl.elsevier.es/es/revista/gastroenterologia-hepatologia-14/inmunosupresion-trasplante-hepatico-pautas-renoprotectoras-90023413-progresos-hepatologia-2011>

Inmunosupresión en el trasplante hepático. En "El trasplante hepático en el comienzo del milenio". Ed. E. Vicente, C. Loinaz. Editora Atheneu Hispánica, Portugal, 2006

Fraga Rivas, E. et al. Trasplante hepático: Indicaciones. Cronograma de complicaciones. Tratamiento inmunosupresor. *Medicine*. 2008;10:784-92

[http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&ved=0CFsQFjAH&url=http%3A%2F%2Fpqax.wikispaces.com%2Ffile%2Fview%2FTrasplante%2Bde%2Bhigado.pdf&ei=FEUnUuS0E7DC4AOe4IDgDg&usg=AFQjCNFcJWmbx9\\_jeo9soD0I1Bg5Qyq8lg&bvm=bv.51495398,d.dmg&cad=rja](http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&ved=0CFsQFjAH&url=http%3A%2F%2Fpqax.wikispaces.com%2Ffile%2Fview%2FTrasplante%2Bde%2Bhigado.pdf&ei=FEUnUuS0E7DC4AOe4IDgDg&usg=AFQjCNFcJWmbx9_jeo9soD0I1Bg5Qyq8lg&bvm=bv.51495398,d.dmg&cad=rja)

Boudjema, K. et al. Reduced-dose Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil vs. standard-dose Tacrolimus in Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2011;11:965-76.

<http://onlinelibrary.wiley.com.sire.ub.edu/doi/10.1111/j.1600-6143.2011.03486.x/pdf>

Catàlegs d'especialitats farmacèutiques diversos: Vademecum, Portalfarma, etc.

Katzung, B.G., Martin, S.B., Trevor, A.J. *Farmacología básica y clínica*. 11 ed. Mc Graw Hill. Pàgs. 971-983.

### 3.9. FARMACOLOGIA I TERAPÈUTICA II

#### PROFESSORS IMPLICATS:

Marta Alegret,  
Manuel Vázquez-Carrera

#### ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:

El cas clínic s'ha inclòs dins el programa de seminaris de l'assignatura, com un tema a part (no integrat). Els continguts s'han avaluat igual que la resta de seminaris, mitjançant preguntes específiques en els exàmens de l'assignatura.

#### INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:

En aquesta assignatura el cas se centrarà en el moment en què en Sam ha de deixar de beure degut a que ha de rebre un trasplantament hepàtic. En el cas es presentarà la possibilitat que en Sam pateixi una síndrome d'abstinència, atès que els fàrmacs que s'utilitzen pel tractament dels símptomes d'aquesta síndrome s'estudien en el primer bloc de l'assignatura, és a dir: ansiolítics, neurolèptics, anticonvulsivants, etc.

La història d'en Sam s'ha ampliat per introduir en el cas el moment en que presenta síndrome d'abstinència:

“En Sam, degut al procés de cirrosi hepàtica que pateix, ha de rebre un trasplantament de fetge, i per això precisa deixar de beure. Sense consultar-ho amb ningú, suspèn el consum d'alcohol de forma brusca, se'n va a dormir, i aproximadament 12 hores després inicia un quadre d'ansietat, depressió, dificultat per pensar amb claredat (no té molt clar ni quin dia és), fatiga, irritabilitat, i canvis emocionals ràpids. Aquests signes psicològics s'acompanyen de signes físics moderats, com pell freda, pupil·les dilatades, mal de cap, inapetència, nàusees i vòmits, sudoració profusa i tremolors a les mans i altres parts del cos. A partir de les 36 hores aproximadament, comença a patir un quadre d'agitació, intensa confusió i al·lucinacions, febre i convulsions. La seva germana, amb la que conviu des de fa 6-7 anys, en observar aquest quadre clínic truca als serveis d'emergència.”

#### OBJECTIUS A ASSOLIR:

- Saber reconèixer els símptomes d'una síndrome d'abstinència a l'alcohol
- Relacionar els símptomes amb els neurotransmissors que estan implicats en el desenvolupament dels mateixos
- Comprendre, en base a l'anterior relació, el mecanisme d'acció dels fàrmacs que s'utilitzen per pal·liar els símptomes d'una síndrome d'abstinència a l'alcohol
- Conèixer els fàrmacs que s'utilitzen per a la deshabitució alcohòlica i quin és el seu mecanisme d'acció i utilitat clínica

#### CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA

La síndrome d'abstinència a l'alcohol (SAA) consisteix en una sèrie de símptomes i signes que sorgeixen en individus alcohol-dependents, generalment després d'entre 24-48 hores d'haver consumit la seva última copa. La síndrome generalment és lleu, però la interrupció brusca del consum d'alcohol per part d'un pacient amb forta dependència de l'alcohol pot conduir a *delirium tremens* (un sever estat de disfunció del sistema nerviós i encefalopatia), així com

convulsions, quadres que poden ser fatals i que apareixen en aquest cas a partir de les 36 hores.

El cas presentat mostra símptomes de caràcter greu, que apareixen ja a les 24 hores: nàusees i vòmits, tremolors, sudoració, ansietat moderada (no arriba a ser pànic), confusió mental, etc. Es pot puntuar la SAA consultant l'escala revisada del Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale for Alcohol (CIWA-AR), mitjançant la qual veiem que el SAA del Sam és greu.

<b>Nàusees i vòmits</b>	<b>Alteracions tàctils</b>	<b>Alteracions auditives</b>
0 Sense nàusees ni vòmits. 1 Nàusees lleus sense vòmits. 2 3 4 Nàusees intermitents amb esforços secs 5 6 7 Nàusees constants i vòmits.	0 Cap 1 Molt lleu sensibilitat 2 Ídem suau 3 Ídem moderat 4 Al·lucinacions moderades 5 Al·lucinacions severes 6 Al·lucinacions extremes 7 Al·lucinacions contínues	0 Cap 1 Molt lleus sorolls secs o capaços d'espantar 2 Ídem lleus 3 Ídem moderats 4 Al·lucinacions moderades 5 Al·lucinacions severes 6 Al·lucinacions extremes 7 Al·lucinacions contínues
<b>Tremolor</b>	<b>Suor</b>	<b>Alteracions visuals</b>
0 Sense tremolor 1 No visible, pot sentir-se als dits 2 3 4 Moderat amb els braços estesos 5 6 7 Sever, inclús amb els braços no estesos	0 No visible 1 Palmells humits 2 3 4 Suor al front 5 6 7 Empapat	0 Cap 1 Molt lleus 2 Lleus 3 Moderats 4 Al·lucinacions moderades 5 Al·lucinacions severes 6 Al·lucinacions extremes 7 Al·lucinacions contínues
<b>Ansietat</b>	<b>Cefalea</b>	<b>Agitació</b>
0 No ansiós 1 Lleugerament 2 3 4 Moderat 5 6 7 Atac agut de pànic	0 No en presenta 1 Molt lleu 2 Lleu 3 Moderada 4 Moderadament severa 5 Severa 6 Molt severa 7 Extremadament severa	0 Activitat normal 1 Una mica hiperactiu 2 3 4 Moderadament inquiet 5 6 7 Canvi constant de postura
<b>Orientació i funcions superiors</b>		
0 Orientació i capacitat per sumar dies)		3 Més desorientació temporal (> 2
1 Incapacitat per sumar, indecisió en la data personal		4 Desorientació espacial i/o
2 Desorientació temporal (< 2 dies calendari)		

Taula 1. Taula CIWA-AR.

Severitat de l'abstinència	Puntuació escala CIWA-AR
Lleu	< 8 punts
Moderada	9-15 punts
Severa	> 16 punts

Taula 2. Classificació de la severitat de l'abstinència alcohòlica.

Els símptomes apareguts es poden relacionar amb possibles alteracions als sistemes de neurotransmissió del SNC:

- **Trastorns cognitius:** Dificultat per pensar amb claredat, desorientació i confusió, incapacitat per a l'atenció. Poden relacionar-se amb la disminució de l'activitat colinèrgica en certes àrees cerebrals (reducció del nombre de neurones colinèrgiques) degut al consum crònic d'alcohol.
- **Al·lucinacions:** Es poden relacionar amb una hiperactivitat del sistema dopaminèrgic, que almenys en part és deguda a un augment en el nombre de receptors postsinàptics (D2 en estriat i D1 en amígdala).
- **Trastorns vegetatius:** Pell freda, pupil·les dilatades, nàusees i vòmits, sudoració i tremolors. Són deguts a un augment de l'activitat noradrenèrgica (NA). Sembla ser que l'abús crònic d'alcohol redueix el nombre de receptors alfa 2 a la zona del locus ceruleus. Aquests receptors, quan són activats per noradrenalina, redueixen el seu alliberament. A causa d'aquesta reducció, desapareix el control i en la síndrome d'abstinència hi ha més alliberament de NA.
- **Ansietat:** És deguda principalment a alteracions en el sistema GABAèrgic. L'alcohol té un efecte agonista sobre receptors GABA<sub>A</sub>, de manera que després de l'exposició perllongada a l'alcohol, el nombre de receptors GABA<sub>A</sub> disminueix. Això fa que en deixar de consumir alcohol, encara que els nivells de GABA en plasma i en fluïd cefaloraquídi siguin més elevats, la transmissió GABAèrgica es trobi reduïda.
- **Convulsions:** Al contrari del que succeeix amb els receptors GABA, la ingesta d'alcohol té un efecte inhibidor sobre els receptors NMDA, reduint així la transmissió glutamatèrgica. Per aquest motiu, durant l'exposició perllongada a alcohol es produeix una regulació a l'alça dels receptors NMDA, de manera que durant l'abstinència hi ha una hiperactivitat d'aquest sistema. L'alteració dels receptors NMDA i GABA seria responsable de l'aparició de convulsions (la base és la mateixa que en el cas de l'epilèpsia).

Per al tractament dels símptomes que presenta el pacient, els fàrmacs indicats serien:

- **Benzodiazepines:** Són els fàrmacs sobre els quals existeixen més evidències de la seva eficàcia en el tractament de la SAA procedent d'assaigs clínics. Són moduladors al·lostèrics negatius, de manera que actuen potenciant l'efecte del GABA (neurotransmissor inhibidor, per això milloren la simptomatologia de la SAA (part dels símptomes de la síndrome d'abstinència es deuen a una reducció de la transmissió GABAèrgica). Fan que el GABA s'uneixi al lloc d'unió, entri Cl i s'hiperpolaritzi la cèl·lula, fent-se menys receptiva a estímuls externs i disminuint així la capacitat de resposta a estímuls externs. En particular, les benzodiazepines són eficaces reduint les

convulsions i prevenint-ne l'aparició. A més, tenen efecte sedant, que contraresta l'ansietat.

Els principals avantatges són els efectes sedant i antiepilètic, la seva rapidesa d'efecte, la possibilitat d'administrar-se pe diferents vies i l'ample marge terapèutic.

Els inconvenients són la tendència a l'acumulació, el risc addictiu, la manca d'efecte antipsicòtic i la possibilitat d'aparició de depressió respiratòria (en administració parenteral).

L'eficàcia de les diferents benzodiazepines en el control dels signes i símptomes de la SAA és similar, les principals diferències es troben en la farmacocinètica. Així, les benzodiazepines d'acció perllongada (diazepam, clordiazepòxid) proporcionen un curs clínic sense alts i baixos, i sembla ser que són més eficaces en la prevenció de crisis epilèptiques i delirium. No obstant, aquestes BZD tenen més tendència a l'acumulació, per la qual cosa en ancians, pacients amb malaltia hepàtica greu o en casos en què cal evitar una sedació excessiva, són d'elecció les BZD d'acció intermitja o curta (lorazepam, oxazepam).

- **Clometiazol:** És un derivat de la vitamina B1, de vida mitja curta, que presenta propietats sedants, tranquil·litzants i anticonvulsivants mitjançades pels receptors GABA. S'utilitza sobretot a Europa (no l'ha aprovat la FDA per utilitzar-lo als EEUU) i la informació sobre la seva eficàcia procedent d'assaigs clínics és limitada. Es considera que l'eficàcia és similar a la de les BZD.

El principal efecte advers és la depressió respiratòria, especialment per via IV i en combinació amb altres sedants. Altres desavantatges són la hipersecreció bronquial i l'alt risc addictiu (no es recomana l'ús ambulatori ni pautes superiors a 10 dies).

- **Neuroleptics:**

Es tracta d'antagonistes dopaminèrgics, amb efectes antipsicòtics, sedants i antiemètics. Són útils en el control de pacients molt agitats o amb al·lucinacions a la fase de delirium tremens. El seu principal desavantatge és que redueixen el llindar epileptògen, per això es desaconsella el seu ús en monoteràpia. Cal combinar-los amb BZD o clometiazol, a causa dels seus efectes extrapiramidals.

- **Beta blocadors i clonidina:** En la SAA hi ha un augment de la transmissió noradrenèrgica, de manera que són útils en el control d'alguns dels símptomes vegetatius (tremolor, taquicàrdia, hipertensió...).

Entre els beta-blocadors el més utilitzat és l'atenolol (el propranolol no s'aconsella perquè produeix confusió), però no en monoteràpia sinó combinat amb BZD.

La clonidina és un alfa2-agonista, agonista de receptors presinàptics, que produeix inhibició de l'activitat noradrenèrgica cerebral, de manera que és un bon hipotensor. Entre els seus avantatges, destaca el fet que no provoca addicció ni depressió respiratòria i es pot aplicar en pacients amb risc cardiològic. Tot i així, comporta risc de bradicàrdia i hipotensió.

- **Antiepilèptics:**

La carbamazepina controla els símptomes de la SAA de grau lleu o moderat, i és útil en la profilaxi de convulsions en pacients de risc. El seu mecanisme d'acció és el bloqueig de canals de Na<sup>+</sup>. A dosis altes inhibeix alliberament de glutamat. Els avantatges són el fet que no produeix dependència, no potencia els efectes depressors de l'alcohol i té efectes sedants. No obstant, hi ha risc de toxicitat neurològica, hematològica, cutània i hepàtica.

D'altra banda, en la farmacoteràpia de la deshabitució alcohòlica es poden utilitzar els següents fàrmacs:

- **Disulfiram** S'utilitza com a aversiu en l'alcoholisme crònic, i aquesta teràpia d'aversion és la més utilitzada com a teràpia de deshabitució alcohòlica. Una ingesta d'alcohol mentre el pacient segueix aquest tractament provoca una simptomatologia desagradable (malestar general, cefalàlgia, mareigs, vermellor facial, ulls vermells, palpitations, hipotensió, nàusees i vòmits, sudoració, visió borrosa i disminució del nivell de consciència), ja que el fàrmac inhibeix l'acetaldehid deshidrogenasa, de manera que produeix l'acumulació d'acetaldehid, que amb els seus efectes desagradables provoca en el pacient una disminució en el desig de consum d'alcohol.
- **Naltrexona**, antagonista opioide que s'utilitza en el tractament de la compulsió a beure i la pèrdua de control (anticraving). Amb una estructura molecular molt semblant a aquest últim trobem el **nalmefè**, un fàrmac autoritzat pel tractament de la deshabitució a l'alcohol a la UE al març de 2013. El consum d'alcohol s'associa amb un alliberament d'opioides endògens, Els resultats dels estudis en animals suggereixen que en el cervell en subjectes amb dependència de l'alcohol, hi ha un augment de l'alliberament d'opioides endògens respecte als controls sans, la qual cosa resulta en la inhibició de la transmissió GABAèrgica i finalment en un alliberament de la transmissió de dopamina. Al bloquejar els receptors opioides, la naltrexona i el nalmefè inhibeixen els efectes dels opioides endògens reduint la transmissió GABAèrgica inhibidora i l'alliberament de dopamina, el que resulta en una atenuació dels efectes de reforç positius del consum d'alcohol.
- **Acamprosats**. Encara que el seu mecanisme d'acció no està del tot clarificat, es creu que actua com un inhibidor de glutamat, i, en menor mesura, com a modulador del GABA (agonista). Mitjançant el bloqueig de l'alliberament excessiu de glutamat associat amb l'abstinència d'alcohol, l'acamprosats contribueix a una reducció del desig de beure.

## BIBLIOGRAFIA

Clapp P, Bhave SV, Hoffman PL. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: A pharmacological perspective. *Alcohol Research & Health* (2008) 31:310–339.

McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2004) 75(Suppl III):iii16–iii21.

McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2008) 79:854–862.

Müller CA, Geisel O, Banas R, Heinz A. Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother* (2014) 15:471-481.

Valdés-Stauber J. Estrategias en el tratamiento de desintoxicación alcohólica. *Adicciones*, (2003) 15:351-368.

### 3.10. TOXICOLOGIA

#### **PROFESSORS IMPLICATS:**

Jesús Gómez-Catalán  
Juan M<sup>a</sup> Llobet Mallafré  
Miguel Rodamilans Pérez

#### **ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:**

**INTRODUCCIÓ:** Toxicologia hem fet una adaptació de continguts al tram final del procés d'implementació d'aquest projecte, ja que una part important de l'antic tema sobre l'alcohol que desenvolupàvem habitualment, s'ha presentat i explicat abastament amb anterioritat en altres assignatures del Grau participants en aquest cas clínic transversal. Cal recordar que l'assignatura de Toxicologia s'imparteix en el segon semestre de quart curs i forma part, conjuntament amb un petit grup d'assignatures, del que en diríem "Matèries finalistes de quart i cinquè curs del Grau de Farmàcia".

Aquest projecte ha suposat la transformació d'aquest tema bàsic i molt important, amb una profunda adequació dels continguts del programa docent. La matèria s'ha integrat de forma transversal en diferents temes de l'assignatura, tant en les classes teòriques com en seminaris i pràctiques.

En el nou programa (pla docent) proposat s'ha conservat el fil conductor del cas clínic i s'han introduït, en forma d'ampliacions de la història central, narratives complementàries i coherents amb temes especialment seleccionats, que permeten connectar amb la toxicocinètica, toxicodinàmia, fisiopatologia i altres aspectes d'aquesta addicció.

El curs 2013-14 vam introduir de forma experimental, en pràctiques de laboratori, seminaris i temes teòrics, alguns d'aquests continguts per tal d'avaluar el seu encaix. Posteriorment, els vam desenvolupar completament durant el curs 2014-15 com a part del programa docent dels alumnes que van iniciar aquest projecte en l'assignatura de Bioquímica el curs 2011-12 (segon semestre de primer curs).

**MODEL D'AVUACIÓ:** Tots els continguts relacionats amb el consum de risc d'alcohol desenvolupats al llarg del curs en els seus aspectes teòrics, pràctics i de seminaris, són avaluable mitjançant: 1.- test multi opció. 2.- preguntes curtes. 3.- preguntes d'integració, i aplicables als dos tipus d'avaluació (continuada o única).

Hem introduït preguntes d'integració amb continguts relacionats amb altres assignatures de cursos anteriors, per valorar aquest tipus d'habilitat i confirmar, si s'ha modificat l'excés de compartimentació que fan habitualment els nostres alumnes. En aquest sentit hem introduït en l'avaluació final qualificativa tres preguntes d'integració que ens han permès i ens permetran fer un seguiment de com es modifica aquesta capacitat al llarg dels propers cursos i en diferents promocions.

#### **INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:**

A continuació descrivim la utilització de la història d'en Sam com material docent fonamental en la nostre assignatura, així com la gènesis d'ampliacions de la mateixa amb uns objectius docents concrets. En aquest capítol s'exposen aquestes ampliacions i els motius docents que



les suporten. A l'apartat de "Continguts de l'assignatura" desenvoluparem els conceptes i materials emprats en cada actuació.

A.- Absorció, distribució, metabolisme i eliminació de tòxics (ADME). S'introdueixen les diferències fisiològiques home-dona (Sam, Mary) en referència al consum d'alcohol: dosi, volum de distribució i activitat alcohol deshidrogenasa gàstrica (efecte de primer pas).

A classe teòrica:

#### AMPLIACIÓ nº 1

*Els protagonistes seran sotmesos a un control policial d'alcoholèmia. Després del control del Sam, 0,8 mg/L en aire espirat 1,6 g/L en sang, la policia li immobilitza el vehicle fins que l'alcoholèmia sigui inferior als 0,25 mg/L La Mary demana a la policia fer la prova per poder continuar el viatge, ja que ella disposa també de carnet de conduir, i recorda que ha begut menys que en Sam. Després de la prova, l'alcoholèmia es de 0,9 mg/L, superior a la d'en Sam. La policia li diu al Sam, que per poder tornar a portar el cotxe precisarà d'una hora i mitja, temps necessari per arribar a xifres de concentració amb sang inferiors a 0,5 g/l. Velocitat d'eliminació constant 0,2 g/l/hora. Cinètica d'ordre zero..*

A Practiques: Avaluació alcoholèmia forense, determinació d'alcohol en sèrum.

#### AMPLIACIÓ nº 2

*Sam i la seva parella Mary van en cotxe i la policia de trànsit en el punt quilomètric 4,4 de la C-16, li fa un control rutinari d'alcoholèmia a en Sam, que és el conductor en aquell moment. El resultat de la prova manifesta una concentració de 0,65 mg/l d'alcohol en aire espirat (1,3 g/l en sang), per tant es procedeix a la immobilització del vehicle y a iniciar els tràmits per infracció molt greu o sanció penal. La Mary també realitza la prova i el resultat és 0,70 mg/l en aire espirat (1,4 g/l en sang) i per tant el cotxe segueix immobilitzat. La policia informa en Sam que es pot enfrontar a una pena de privació del dret a conduir per temps superior a un any i fins a quatre, i pena de presó de 3 a 6 mesos. Davant d'aquesta situació en Sam sol·licita que se li faci una determinació en sang. La policia el condueix a un Hospital per practicar-li l'extracció de sang. En el hospital se li extreuen dos tubs de sang, un per fer la determinació a l'hospital i un altre que es remet posteriorment a l'Institut Nacional de Toxicologia (INT). En el primer centre l'alcoholèmia se li fa en sèrum i per mètode cinètic enzimàtic i en el segon se li farà per espai en cap i cromatografia de gasos.*

B.- Genotoxicitat i carcinogènesi / teratogènesi. Síndrome alcohòlica fetal (FAS)

Està demostrat epidemiològicament que l'exposició a l'alcohol, probablement per efecte del seu principal metabòlit, produeix, entre d'altres patologies, càncer i defectes en els nadons de mares exposades. Això, juntament amb l'evidència de similars efectes causats per altres drogues (veure taula següent), justifica la utilització del model d'en SAM i la MARY en la docència d'aquest tema.

A classe teòrica:

#### AMPLIACIÓ nº 3

*Mary, la primera dona d'en Sam, és una consumidora de risc d'alcohol. Es queda embarassada, i a l'inici de la gestació es manté abstinent, però durant la resta de l'embaràs continua amb el seu consum habitual, animada pels comentaris positius sobre el consum que li fa la seva parella, banalitzant els possibles efectes adversos. Després del naixement del nadó, el pediatra*

els indica que el seu fill té una sèrie d'alteracions compatibles amb una síndrome alcohòlica fetal.

EFFECTE	ALCOHOL	CANNABIS	COCAÏNA	HEROÏNA	TABAC
Baix pes al néixer	▲		▲	▲	▲
Problemes de creixement	▲				
Malformació facial	▲				
Petita mida del cap	▲				
Retras intel·lectual i del desenvolupament	▲	▲			
Hiperactivitat, Falta de atenció	▲	▲		▲	▲
Problemes de son	▲	▲	▲	▲	▲
Mala alimentació	▲		▲		
Plor excessiu	▲	▲	▲	▲	
Major risc de síndrome de mort sobtada en el lactant	▲			▲	▲
Òrgans malmesos, defectes de naixement	▲				
Problemes respiratoris	▲			▲	▲

C.- Toxicitat sobre l'aparell digestiu i hepatotoxicitat. Interacció paracetamol i etanol. Competició per CYP2E1.

És conegut el paper inductor del metabolisme que té l'alcohol, en especial per increment de l'expressió del CYP2E1. Aquest efecte es veu implicat en diverses interaccions entre alcohol i medicaments, com en el cas del paracetamol, en el que es dona una situació aparentment paradoxal, ja que els resultats de la interacció canvien segons el moment, respecte al consum d'alcohol i l'administració de paracetamol.

A classe teòrica:

AMPLIACIÓ nº 4

*En Sam fa un intent de suïcidi amb alcohol i paracetamol durant un episodi depressiu. Unes hores (4-6) després de la ingesta se'n penedeix i sota els efectes del alcohol truca al 112. El 112 (061) li envia una ambulància al seu domicili, que el porta al hospital de referència del seu barri, l'Hospital Clínic de Barcelona. Se li fa una anamnesi i al confirmar la ingesta d'alcohol i paracetamol es demana urgentment una determinació d'aquests dos paràmetres al laboratori. Una hora més tard el laboratori confirma una alcoholèmia de 2.3 g/l i 250 mg/ml de paracetamol en sang.*

D.-Neurotoxicitat. Atàxia, Coma etílic. Escala de Glasgow.

Els efectes depressors de la intoxicació aguda per alcohol sobre el SNC són la causa més freqüent de coma etílic. Aquest és un indicador de gravetat clínica en urgències mèdiques per l'alta possibilitat de broncoaspirat. En el cas d'en SAM hem observat diversos episodis d'ingesta aguda amb resultat de coma.

A classe teòrica:

AMPLIACIÓ Nº 5

*Després del trencament amb la Mary, en Sam fa una ingesta molt important d'alcohol i posteriorment un coma etílic. A l'exploració, en Sam respon moderadament a estímuls dolorosos, amb moviments d'evitació i obertura d'ulls, la resposta verbal no es comprensible.*

A classe el professor i els alumnes valoren la profunditat d'aquest coma utilitzant l'escala de Glasgow. Després de comentar les respostes amb els alumnes, el professor fa esment de la importància pronostica de l'evolució dels valors del Glasgow i dona la dada corresponent a la determinació d'alcohol en sang feta a en SAM en el moment de l'ingrés: 4,7 g/l d'alcohol en sang. S'utilitza el cas per explicar a la classe la correlació entre signes i símptomes i alcoholèmia.

#### E.- Neuropatia alcohòlica

El consum de risc d'alcohol genera important i diversa patologia en el sistema nerviós, que sovint pot passar desapercebuda o ser difícilment diagnosticada. Creiem molt interessant introduir aquesta entitat clínica a través d'en SAM.

A classe teòrica:

#### AMPLIACIÓ N°6

*En Sam als 47 anys consulta amb el seu metge de família, per un seguit de símptomes: Entumiment en braços i cames, sensacions anormals, "sensació de formigueig". Sensacions doloroses en braços i cames. Debilitat muscular. Rampes o dolors musculars. Impotència (fonamentalment una disfunció erèctil) Problemes per orinar- incontinència (degoteig de l'orina) i sensació de buidament incomplet de la bufeta i dificultat per començar a orinar. Amb episodis alternants de restrenyiment i diarrea, així com nàusees i vòmits força freqüents.*

#### F.- Alteracions psicopatològiques. Deteriorament de les funcions intel·lectuals. Alteracions de la conducta i de l'estat d'ànim. Descripció d'una demència per alcohol.

Després del pas per Fisiologia i Fisiopatologia I, els alumnes coneixen molt bé les demències relacionades amb la malaltia d'Alzheimer. Potser caldria fer èmfasi en que al voltant del 20% del total de demències poden ser atribuïbles al consum d'alcohol. Per reforçar aquest punt s'introdueix una nova ampliació de la història d'en SAM.

A classe teòrica:

#### AMPLIACIÓ N° 7

*La dona d'en Sam decideix consultar amb la seva farmacèutica de tota la vida perquè des de fa un temps detecta que el seu marit té un seguit de problemes que creu que estan relacionats amb el llarg historial de consum de risc d'alcohol, des de fa més de 30 anys. A continuació, li descriu el que ha observat del seu marit: fa aproximadament un any que el Sam ha començat a perdre la cartera o les claus, no sap on les ha deixat, en moltes ocasions estan al seu lloc. Si li encarrega que prepari el dinar, en moltes ocasions se li crema perquè se n'oblida. En diverses ocasions quan l'envia a buscar queviures al supermercat, torna a casa sense portar res, i li diu que no recorda què li ha dit que havia de comprar. Apunta més dades, com que fa uns dies es van trobar amb un bon amic d'en Sam i després d'estar-hi xerrant una bona estoneta li va dir "qui és aquest home?". Afegeix que en algunes ocasions no és capaç d'identificar objectes molt comuns ni a alguns familiars propers. Creu que ha canviat el seu caràcter, fa bromes molt inapropiades, moltes setmanes no es vol dutxar o manifesta una familiaritat indeguda amb estranys o es salta normes cíviques, que abans no feia. Creu que des que es va jubilar s'ha desinhibit molt, reconeix que possiblement massa. En Sam fa dos anys que es va jubilar amb 63 anys, i la seva dona creu que el fet de no treballar li està produint una depressió. Però amb aquestes dades la farmacèutica li aconsella que el porti al metge, perquè ella ja s'ha fet una idea de la possible patologia d'en Sam.*

G.- Drogodependències. Bingeing (borratxera/intoxicació, pèrdua de control en la limitació del consum)

Al explicar les característiques del consum compulsiu de la droga o "bingeing", s'utilitza la següent ampliació de la història d'en SAM:

A classe teòrica:

AMPLIACIO nº8

*En Sam surt de marxa amb uns amics un divendres a la nit. Inicien el seu recorregut prenent unes tapes amb unes cerveses, posteriorment prenen uns entrepans amb vi en un bar típic del centre de Barcelona. Per finalitzar la nit, s'acosten a un bar de copes a prop del Born. Allí novament prenen uns combinats. La majoria dels seus companys prenen com a molt una o dos copes més, però en Sam després d'aquestes consumicions continua prenent més copes. Els seus amics li diuen que pari de beure, però en Sam els hi respon que ell ho controla i que simplement es troba més animat. Continua bevent sense parar una consumició rere l'altra fins que finalment quan es traslladen a un altre bar, cau inconscient al carrer. Els amics d'en Sam detecten que està força inconscient i que no respon a estímuls (bufetades, pessigades, etc.), i truquen al 112. Una ambulància el recull i un amic l'acompanya. A l'arribar a l'Hospital li diagnostiquen un coma etílic amb 3,7 g/L d'alcohol amb sang. Amb aquesta clínica es queda ingressat en el box d'observació.*

**OBJECTIUS A ASSOLIR:**

Objectiu principal:

Adequar els continguts de l'assignatura de toxicologia al model de cas clínic multidisciplinar sobre consum de risc d'alcohol, tenint en compte el desenvolupament efectuat en les assignatures dels primers cursos i el que s'efectuarà en els posteriors.

Revisar en tots els temes teòrics, pràctiques, i seminaris, el possible encaix dels coneixements necessaris per completar e integrar aquest cas clínic. Per portar-ho a terme, s'han sotmès a consideració de tots els professors de la Unitat de Toxicologia i després d'algunes reunions de coordinació i avaluació, s'han recollit totes les propostes que donen resposta a aquests objectius.

Desenvolupar noves narratives, o ampliacions, del cas clínic en tots els temes de l'assignatura de Toxicologia en que es pugui introduir l'alcohol com a model toxicològic, per tractar-ho a temes teòrics, seminaris, o pràctiques de laboratori.

Objectius d'aprenentatge:

Independentment de que desenvolupem a diferents parts de la matèria (temes), conceptes no tractats, o escassament tractats a altres matèries, l'objectiu d'aprenentatge dels nostres alumnes en aquesta assignatura és potenciar la capacitat d'integració dels coneixements adquirits en altres cursos, i evitar l'excessiva compartimentació dels mateixos. En la majoria dels temes que desenvolupem posteriorment en l'apartat de continguts de l'assignatura, els hi recordem als alumnes en quins conceptes fonamentals anteriors es basen els nostres continguts. En general, sempre que es pot, fem palesa la connexió amb altres assignatures en cadascun dels temes en els que introduïm el cas clínic.

La nostre assignatura és una de les que denominem "Matèries finalistes" en aquest projecte, per tant, ens ocupem de desenvolupar eines que permetin avaluar si els alumnes han millorat

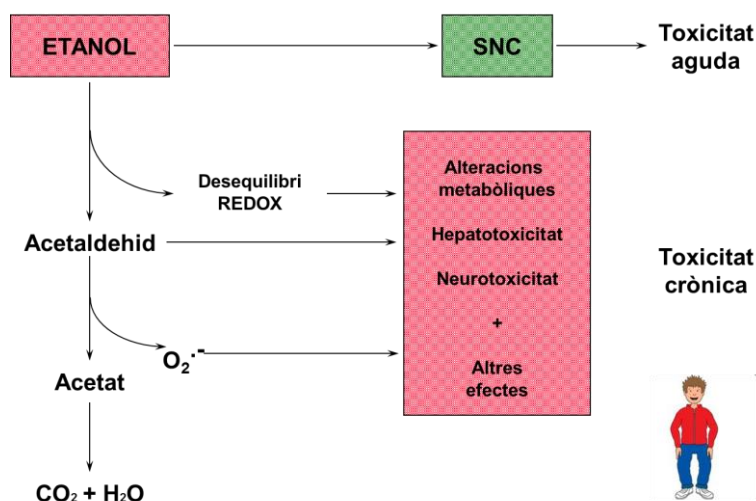
la seva capacitat d'integració de coneixements després d'haver cursat bona part del Grau utilitzant com a fil conductor el cas clínic d'en SAM. Concretament, el que fem és introduir al nostre examen final de l'assignatura una pregunta complexa, en tres versions, que obliga a l'alumne a utilitzar diversos conceptes donats en assignatures anteriors.

## CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA

En aquest apartat ens referirem als canvis introduïts en la nostre docència encabint-los baix els títols dels temes que figuren en el nostre programa.

### TEMA 1.1 INTRODUCCIÓ A LA TOXICOLOGIA. TOXICITAT AGUDA I CRONICA DE L'ALCOHOL

Al final del tema, dedicat a introduir a l'alumne en els conceptes toxicològics generals, es treballa deconstruint la idea preconcebuda de que els efectes produïts per un tòxic per exposició crònica són totalment extrapolables dels que es produeixen per exposició aguda. Per exemplificar lo erroni d'aquesta idea, l'alcohol resulta molt adient ja que pels dos tipus d'exposició presenta dianes, mecanismes i clínica molt diferents. Es posa en SAM com exemple i es parla de la depressió del Sistema Nerviós Central (SNC) en el coma etílic i de la multitud de dianes i processos patològics que es deriven del consum de risc d'alcohol.

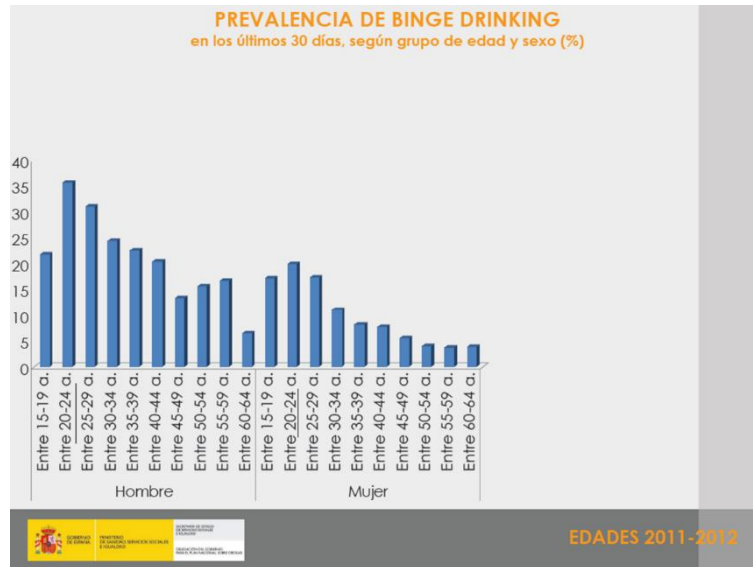


### TEMA 1.2 EPIDEMIOLOGIA DE LES INTOXICACIONS.

INTOXICACIONS AGUDES HOSPITALARIES. PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS (PNSD).

Els estudis epidemiològics fonamentats en dades d'urgències hospitalàries mostren des de fa ja molt de temps que la intoxicació etílica és la causa més freqüent d'entre totes les intoxicacions agudes que acaben a l'hospital. En aquest tema es fa esment explícit de la importància d'aquesta dada.

Mitjançant una gràfica d'incidència vers l'edat extreta de l'informe del PNSD, s'incorpora la idea del "binge drinking" o "atacón de alcohol" i l'edat en que te major incidència.



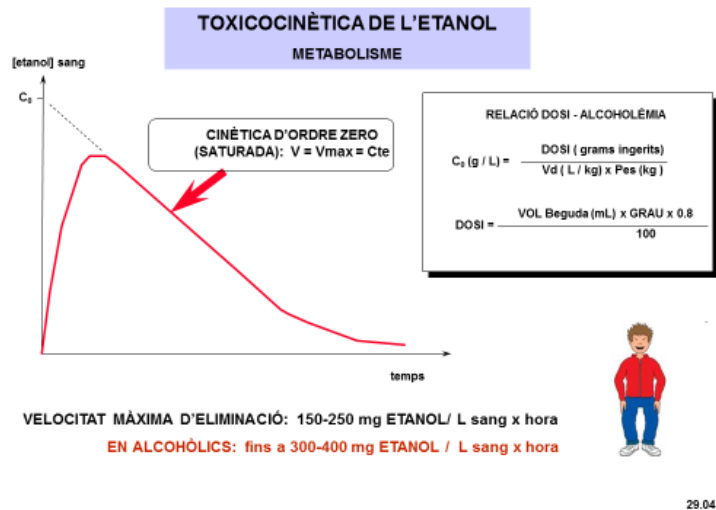
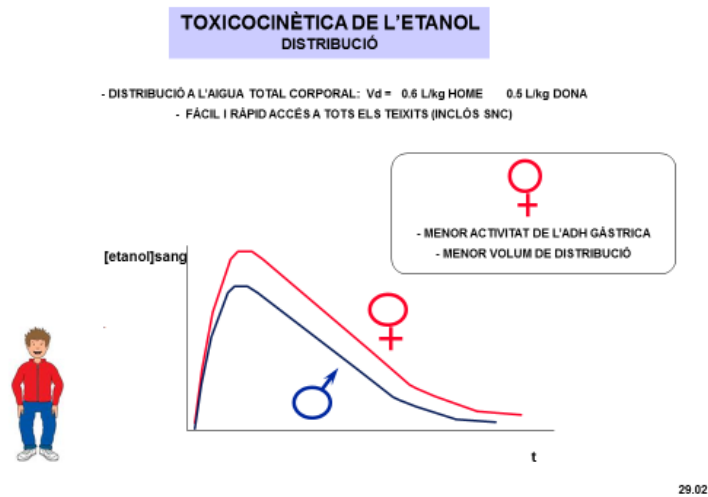
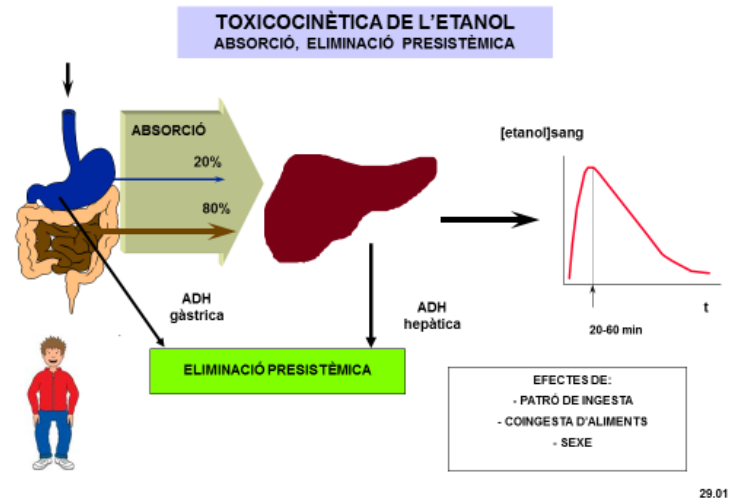
En aquestes classes, es presenten i discuteixen els resultats de l'Alcohol Use Disorders Identification Test (Proba de Identificació de Trastorns Relacionats amb el Consum d'Alcohol) (AUDIT) de la publicació de Miquel, et al. de 2015. "Evaluación del consumo de riesgo de alcohol en estudiantes universitarios de la Facultad de Farmàcia", a la revista Adicciones. En aquest cas (curs 15-16) coincideixen els resultats de la publicació amb els dels alumnes que van participar en aquesta enquesta el curs 2011-2012. Van poder veure la publicació dels resultats del qüestionari AUDIT que ells mateixos van contestar a primer curs, i comparar-les amb els obtinguts a quart curs.

Aquestes enquestes (AUDIT) fetes pels estudiants de diferents cursos i de forma continuada ens permeten utilitzar aquest material per mostrar algunes tendències dins de la Facultat de Farmàcia com, l'increment significatiu del consum de risc en dones. Aquesta utilització de la epidemiologia amb les seves pròpies enquestes sobre consum de risc d'alcohol te un objectiu clarament preventiu i d'educació sanitària.

## TEMA 2.1. ABSORCIÓ, DISTRIBUCIÓ I ELIMINACIÓ DE TÒXICS.

*AD(M)E MODULA LA RELACIÓ QUANTITATIVA ENTRE LA DOSI D'EXPOSICIÓ I LA DOSI EFECTIVA. DIFERENCIES HOMES/DONES. CINÈTICA ORDRE ZERO.*

Utilitzant les ampliacions nº1 i 2 del cas clínic, descrivim com s'absorbeix l'alcohol en el tub digestiu (estomac: 20%, intestí: 80%). Efectes de primer pas a nivell de la mucosa gàstrica per efecte de la Alcohol deshidrogenasa (ADH). Diferències Home/Dona en quant a activitat gàstrica de l'ADH i volum de distribució. Es reforça el model de cinètica d'ordre 0 de l'alcohol respecte d'altres models cinètics i la importància d'eliminació hepàtica.



## TEMA 2.2. METABOLISME DELS TÒXICS.

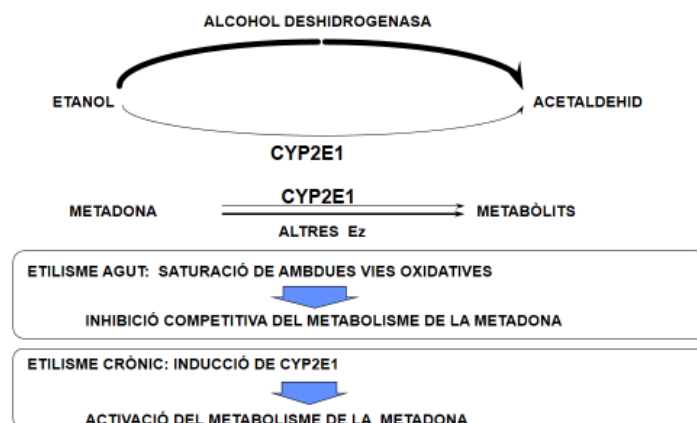
*ENZIM CYP2E1. INDUCCIÓ / INHIBICIÓ. INTERACCIÓ FARMACOLÒGICA.* En aquest tema, es recalca la capacitat d'inducció del CYP2E1 per part de l'etanol. En altres diapositives es reforça

el paper de l'alcohol com a responsable de moltes interaccions farmacològiques, per mecanisme competitiu o per inducció enzimàtica.

**SEMINARI TOXICOCINÈTICA, AUTÒNOM I DIRIGIT.** La variació en la vida mitja de la metadona en l'etilisme agut o crònic es presenta utilitzant l'experiència viscuda d'un amic d'en SAM, també alcohòlic i en procés de desintoxicació de la heroïna. Transcrivim el text i les qüestions plantejades a l'alumne:

Un amic d'en SAM, alcohòlic com ell, intenta deshabituar-se de la heroïna. L'estan tractant amb Metadona. a) Explica quin és el fonament del tractament amb metadona? b) La durada dels efectes de la metadona depèn del consum alcohòlic, l'amic d'en SAM explica que: Quan s'administra la Metadona estant abstinent de l'alcohol, els efectes de la metadona son més breus del normal. Alguns companys de deshabitució, que no son alcohòlics, diuen que quan prenen alcohol juntament amb la metadona, els efectes d'aquesta última son mes perllongats. Pots donar una explicació a ambdues situacions?

A continuació es presenta una diapositiva que resumeix les explicacions a les anteriors qüestions:



### TEMA 2.3. MECANISMES D'ACCIÓ.

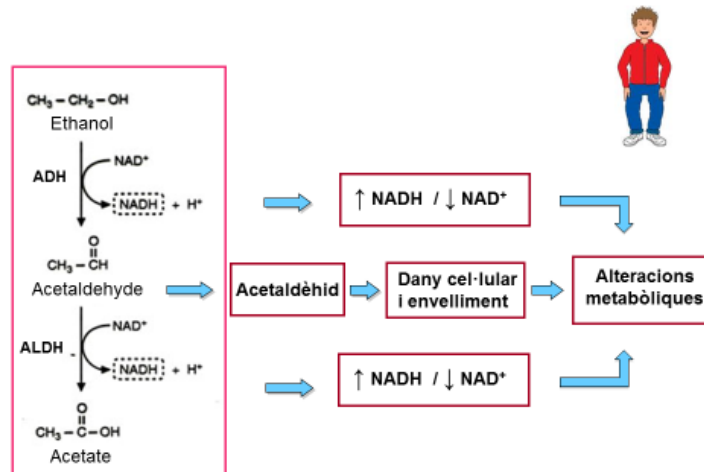
ATAc ELECTRÒFIL, RADICALS LLIURES. INTERACCIONS AMB EL RECEPTOR. AGONISME, ANTAGONISME.

En el cas de la producció d'Espècies Reactives de l'Oxigen (ROS) i d'estrès oxidatiu, es reaprofitja intencionadament material docent de Bioquímica (BQ) on s'explicita la transformació del radical superòxid en altres ROS, la producció de ROS per la Cadena Respiratòria Mitocondrial (CRM), la desestructuració de les membranes per atac de ROS i la producció de ROS pel metabolisme de l'etanol per el CYP 2E1.

Així mateix, s'utilitza l'acció de l'etanol sobre el receptor de NMDA de Glutamat i sobre el receptor GABA per il·lustrar la capacitat dels tòxics d'interaccionar amb receptors com a mecanisme d'acció.



Aprofundint en la idea que la utilització de material exposat anteriorment en altres assignatures reforçarà la necessitat de no compartimentar o descompartimentar els coneixements adquirits, a l'explicar que alguns tòxics tenen efectes sobre el nivell i disponibilitat de cofactors. S'utilitza una diapositiva de Bioquímica on s'exposa el desequilibri NADH/NAD produït pel metabolisme de l'etanol al fetge.



#### TEMA 2.4. GENOTOXICITAT I CARCINOGENESI / TERATOGENESI.

##### L'ALCOHOL COM A CARCINOGEN. SÍNDROME ALCOHÒLICA FETAL (SAF).

La classificació de les substàncies químiques vers el risc que suposen de produir càncer en els humans elaborada per l'Agència Internacional d'Investigació sobre el Càncer (IARC), té una importància pràctica indiscutible. Es presenta als alumnes una versió reduïda i actualitzada de l'estructura de la classificació i s'aprofita per parlar de la carcinogènia de l'alcohol i del lloc que ocupa en la classificació de la IARC com a substància tipus 1: Carcinogen per als humans.

Carcinògens químics per a l'home. Classificació IARC		
Producte	Evidència	Exemples
1: Carcinogènic	Suficient (humans) <b>+++ home</b>	As, aflatoxina, benzè, clorur de vinil, TCDD, <b>Etanol</b> i Benzo pirens
2A: Probablement carcinogènic	Limitada (humans) Suficient (animals) <b>+ home / +++ animal</b>	Acrilamida, plom, (compostos inorgànics), Nitrosamines
2B: Possiblement carcinogènic	Inadequada (humans) Suficient (animals) <b>± home / +++ animal</b>	Estirè, cloroform, acetat de vinil, fenobarbital, plom (compostos orgànics)
3: No classificable en relació a carcinogènesi	Inadequada (humans) Inadequada (animals)	Diazepam, acroleïna, anilina, melamina
4: Probablement no carcinogènic	<b>-home / - animal</b> <b>± home / - animal</b>	

Com ja s'ha dit més amunt, està demostrat epidemiològicament que l'exposició a l'alcohol produeix defectes en els nadons de mares exposades. Això justifica la utilització del model d'en SAM i la MARY en la docència d'aquest tema a través de l'ampliació de la història nº 3 i la utilització de material gràfic de Bioquímica Clínica sobre la Síndrome Alcohòlica Fetal (SAF). Així mateix es comenta el gran desconeixement que es té sobre les causes últimes dels casos de malformacions fetals que es detecten. Per il·lustrar aquest punt es presenta una taula resum de l'informe anual del "Estudio Colaborativo Español de Enfermedades Congènitas" de 2012 en el que apareix l'alcohol com responsable confirmat d'un 0,11% dels casos registrats a Espanya.

Revista de Diagnòstic i Epidemiologia  
BOLETIN DEL ECEMC  
MEMORIA ANUAL DEL AÑO  
2012  
Datos correspondientes al año  
2011  
Disponible en Internet  
<http://revistas.fccl.es/boletim>  
<http://publ.fcceoss.fccl.es>

Tabla 3. Distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida

Causas	1980-2011	
	Nº	%
<b>GENÉTICA</b>		
Autosómica dominante	2.169	5.38
Autosómica recesiva	724	1.80
Gen contiguo-microdelección	109	0.27
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	20	0.05
Otras etiologías génicas	1.697	4.21
Cromosómica	3.532	8.76
<b>Total de causa genética</b>	<b>8.251</b>	<b>20.46</b>
<b>AMBIENTAL</b>		
Alcohol	45	0.11
Diabetes	71 *	0.18
Infecciones	34	0.08
Medicamentos	69 *	0.17
Otros factores ambientales	335	0.83
<b>Total de causa ambiental</b>	<b>553 *</b>	<b>1.37</b>
MULTIFACTORIAL	8.143	20.19
CAUSA DESCONOCIDA	23.382	57.98
<b>GRAN TOTAL</b>	<b>40.329</b>	<b>100</b>

(\*) Un recién nacido tiene Embriofetopatía por diabetes materna y por exposición prenatal a Carbamazepina.



### TEMA 3.1. TOXICITAT SOBRE L'APARELL DIGESTIU I HEPATOTOXITAT.

#### CÀNCER D'ESÒFAG. GASTRITIS ATRÒFICA. ESTEATOSI. CIRROSI.

Una qüestió polèmica darrerament és la sinergia entre l'exposició a alcohol i tabac en la incidència de càncer d'esòfag. Es planteja als alumnes la controvèrsia actual i les dues posicions més significades a través de la explicació de la següent diapositiva:

**PATOLOGIA A L'ESÒFAG**

En SAM presenta un episodi de disfàgia i gastritis. El seu metge sospita un càncer d'esòfag ja que el pacient porta anys bevent i fumant....

**LESIONS DIRECTES PER CÀUSTICS**  
**CÀNCER D'ESÒFAG**  
Epidemiològicament associat al consum crònic de tabac i d'alcohol

Cigarettes/day	0-40g alcohol/day	41-80g alcohol/day	>81g alcohol/day
0-9	~5	~10	~15
10-19	~10	~15	~20
>20	~15	~25	~45

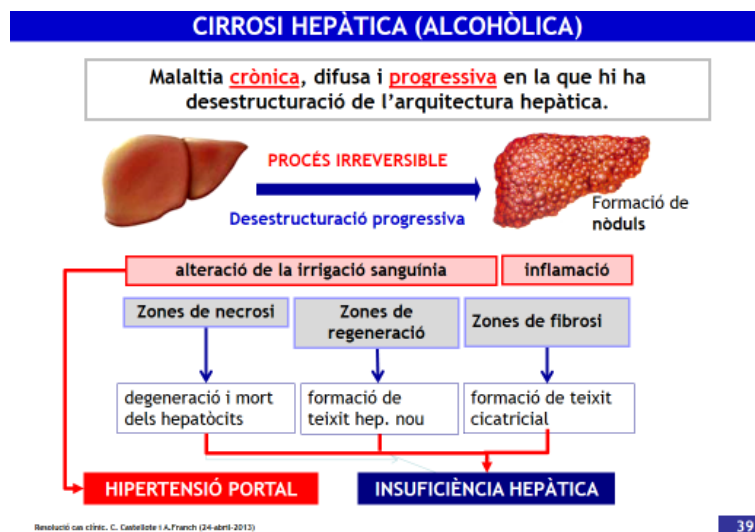
**NIH Public Access**  
Author Manuscript  
Published as final edited form in:  
Nat Cancer 2008; 8(12): 114-123

**Alcohol, Tobacco and Diet in Relation to Esophageal Cancer: The Shanghai Cohort Study**  
Yuhua Fan<sup>1</sup>, Jian-Min Yuan<sup>1</sup>, Renwei Wang<sup>1</sup>, Yu-Tang Gao<sup>2</sup>, and Mini C. Yu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>The Cancer Center, University of Alabama, Birmingham, AL  
<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Shanghai Cancer Institute, Shanghai, People's Republic of China

**ESTUDI DE COHORTS**  
**18244 INDIVIDUS SEGUITS DURANT 20 ANYS → 101 CÀNCER D'ESÒFAG**  
Es conclou, de manera preliminar que, el tabac i l'alcohol són riscos independents respecte al càncer d'esòfag

En aquest tema sobre efectes tòxics s'inclouen les hepatopaties. Un dels aspectes que es comenta és la interacció paracetamol-etanol. S'explica l'increment de la producció de N-Acetil-Paraquinoneimina (NAPQ) per inducció/estabilització de CYP2E1 i les diferències importants en les conseqüències de la interacció depenent de l'estat d'inducció del CYP2E1. S'exemplifica utilitzant l'ampliació nº 4 de la història d'en Sam i en la sospita de problemes a nivell hepàtic que té el metge que l'atén després d'un intent d'autòlisi utilitzant alcohol i paracetamol.

Es tracta la cirrosi hepàtica donant especial importància a la produïda per exposició crònica a etanol. S'utilitza material gràfic de Fisiopatologia per que dona una idea molt completa del que es vol mostrar i per continuar reforçant la idea de la utilitat dels coneixements adquirits.



39

### TEMA 3.4. NEUROTOXICITAT.

DEPRESSIÓ DEL SNC. LA MANIFESTACIÓ EXTREMA ES L'ESTAT DE COMA.

Al parlar de la depressió del SNC com conseqüència de l'exposició a neurotòxics, es cita a l'etanol com agent causal de coma. S'explica a través una ampliació de la història d'en SAM (ampliació nº 5), consistent en l'episodi que pateix després d'un desengany amorós i una ingesta molt abundant d'alcohol.

### NEUROPATIA ALCOHÒLICA

A través d'una nova ampliació de la història d'en SAM (ampliació nº 6) s'intenta conscienciar a l'alumnat dels efectes que té a llarg termini sobre el sistema nerviós que, sent un fenomen que es presenta amb elevada freqüència, sovint es queda sense diagnosticar o sense un diagnòstic concret.

ALTERACIONS PSICOPATOLÒGIQUES, FUNCIONS INTELECTUALS I DE LA CONDUCTA I ESTAT D'ÀNIM.

Després d'introduir la teoria sobre les demències, el professor utilitza el cas d'en SAM en el context d'una de les ampliacions de la història clínica (ampliació nº 7), donat que aquesta patologia és una de les conseqüències típiques de l'alcoholisme. S'insisteix en que l'alumne dedueixi el tipus de patologia en que pensa la farmacèutica consultada per la Mary, i en quines

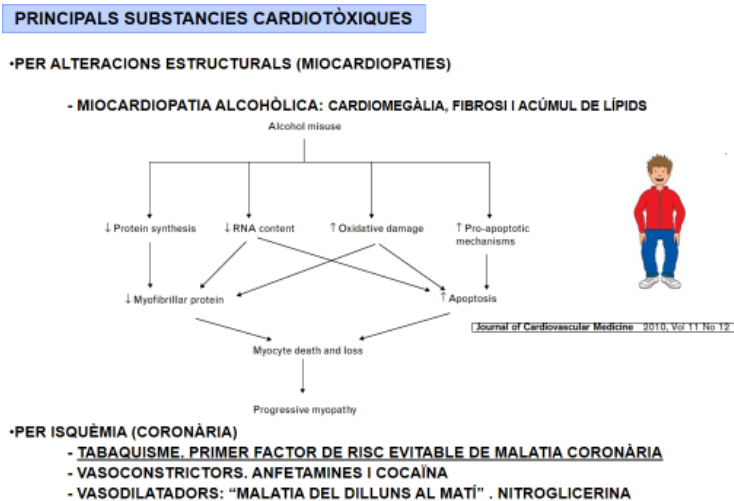
raons es fonamenta la seva sospita. Així mateix, es fa notar als alumnes l'existència de criteris clínics que confirmen el diagnòstic, criteris per al diagnòstic de demència persistent induïda per substàncies, segons el Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals (DSM-V-TR), que: 1. Per establir el diagnòstic de demència es requereix que el deteriorament de la memòria sigui el símptoma més precoç i prominent. 2. Deteriorament de la memòria + almenys una d'aquestes alteracions cognoscitives: afàsia, apràxia, agnòsia i alteració de l'activitat d'execució.

Seguint amb les alteracions neurològiques produïdes per el consum de drogues, i en especial de l'alcohol, recordem als alumnes les característiques fonamentals del síndrome de Wernicke Korsakoff com a conseqüència dels desordres nutricionals que tenen com conseqüència la deficiència de tiamina (vitamina B1).

### TEMA 3.5. TOXICITAT SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR I LA SANG.

MIOCARDIOPATIA ALCOHÒLICA, CARDIOMEGÀLIA, FIBROSI I ACÚMUL DE LÍPIDS EN ALCOHOLISME CRÒNIC.

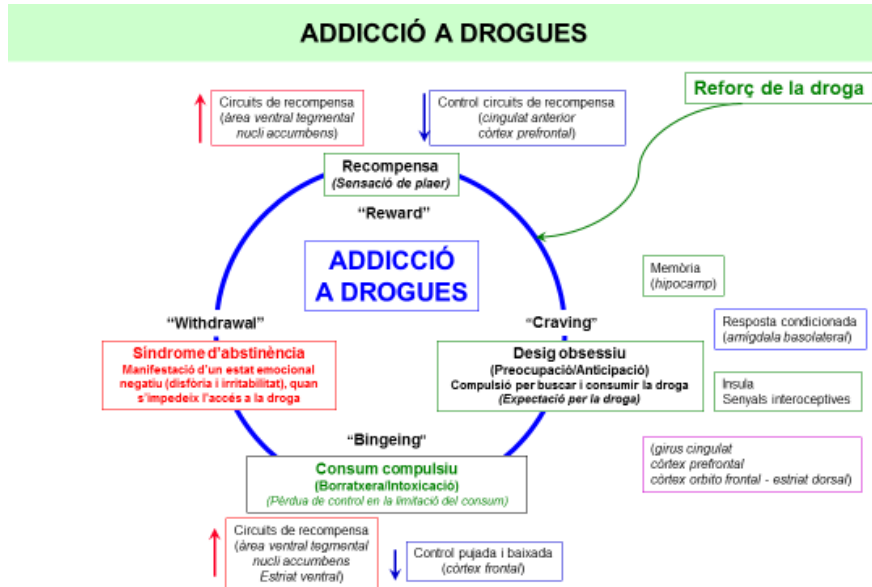
Un efecte patològic molt freqüent entre els alcohòlics, que sovint dona problemes greus, és la miocardiopatia alcohòlica. En el tema dedicat a els trastorns tòxics en el sistema cardiovascular i en la sang es fa esment dels mecanismes que, de manera col·laborativa, es posen en marxa en el cas d'abús de l'alcohol, i que acaben produint l'engrossiment del cor i la disfunció cardíaca coneguda com miocardiopatia alcohòlica.



### TEMA 6.2.A. DROGODEPENDÈNCIES. REWARD (RECOMPENSA), CRAVING (DESIG OBSESIU), BINGEING (BORRATERA/INTOXICACIÓ, PERDUA DE CONTROL EN LA LIMITACIÓ DEL CONSUM), WITHDRAWAL (SINDROME D'ABSTINÈNCIA)

Els efectes del consum d'alcohol i la dependència que provoca els utilitzem, sempre que s'escaigui, com model didàctic general sobre les drogues d'abús i els mecanismes de l'addicció. A continuació presentem les imatges emprades a classe en les que, a través del alcohol, expliquem continguts de drogodependències als nostres alumnes, juntament amb una breu explicació i contextualització.

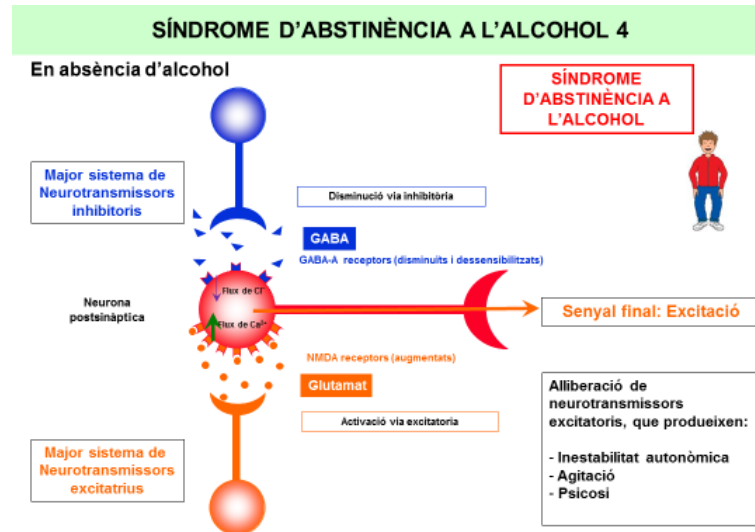
En primer lloc, i a manera introductòria es presenta el quadre complet de les diferents fases del procés de l'addicció: Reward, Craving, Bingeing i Withdrawal, fent especial esment en el caràcter general de la figura i en que no en totes les addiccions es passa per totes i cada una de les quatre fases.



En el model experimental de recompensa en humans s'utilitza l'alcohol per confirmar la producció de dopamina després d'una única ingesta, al igual que s'havia demostrat abastament en models experimentals animals. Punt inicial del procés de dependència d'en SAM

Per explicar la pèrdua de control en la limitació del consum de drogues (bingeing) s'utilitza una ampliació de la història clínica d'en SAM (ampliació nº8) en la que durant una sortida amb els seus amics no pot controlar el consum d'alcohol. El professor planteja als alumnes un seguit de qüestions encaminades a recordar i integrar coneixements exposats a les assignatures de Fisiologia i Fisiopatologia I, com per exemple: 1.- Com podríem etiquetar aquesta fase de l'addicció, la que va des de el consum de la primera copa, fins el consum de la darrera abans de perdre la consciència?. 2.- Quins són els mecanismes neurobiològics implicats en aquest procés?.

La dependència a drogues es caracteritza per un seguit de fases. En el cas de l'alcohol, s'ha de destacar, per la seva gravetat, la síndrome d'abstinència; que en el cas d'en SAM es produeixen en repetides ocasions. En la diapositiva que s'acompanya, com a mostra d'una sèrie d'elles, es mostra el procés de neuroadaptació fonamental per explicar la gravetat clínica.



### PRÀCTIQUES LABORATORI. Anàlisi toxicològica en el diagnòstic de l'intoxicat agut. Determinació d'etanol en sèrum.

En aquesta pràctica, fonamentant-nos en l'ampliació nº2 de la història d'en SAM, es posa en context la problemàtica de la conducció sota els efectes de l'alcohol. Els aspectes legals i analítics, juntament amb la influència de les diferències fisiològiques entre home i dona, juguen un paper fonamental per la interpretació dels resultats analítics.

Per assolir els objectius docents, es generen dos mostres de sèrum (Sam y Mary), i es calculen, en primer lloc la concentració amb sèrum i posteriorment la quantitat d'alcohol ingerida (nº de copes) i el temps necessari d'immobilització del vehicle per poder reprendre el viatge.

### BIBLIOGRAFIA

Boileau I et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse*. 2003; 49(4):226-31.

Ellenhorn, MJ. (ed.). *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2 ed. Nova York: Elsevier; 1997.

Fernández-Mayoralas D. M, Fernández-Jaén A. Fetopatía alcohólica: puesta al día. *Revista de Neurología*. 2011; 52 (Supl 1): S53-S57

Hodgson, E. *A textbook of modern toxicology*. 4th ed. Hoboken, N.J. John Wiley & Sons, cop. 2010

Iacovoni, A; De Maria, R; Gavazzi, A. Alcoholic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2010. 11: 884-892.

Klaasen, C.D. (ed.) *Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons*. 8th ed. New York, McGraw-Hill, cop. 2013

Koob G.F, Volkow N. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35: 217-238.

Lee W. M. Drug-Induced Hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349:474-485.

Pfefferbaum A. Alcoholism damages the brain, does moderate alcohol use?. *The Lancet. Neurology*. 2004; 3:143-144.

Timbrell, JA. *Principles of biochemical toxicology*. 4th ed. New York : Informa Healthcare, 2009.

### 3.11. BIOQUÍMICA CLÍNICA I PATOLOGIA MOLECULAR

#### PROFESSORS IMPLICATS:

Isidoro Metón Teijeiro  
Joan Carles Rodríguez Rubio (des del curs 2013-2014)  
Guillermina Asins Muñoz (fins al curs 2012-2013).

#### ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:

L'efecte de l'alcohol sobre diverses patologies és un tema recurrent en el temari de l'assignatura de Bioquímica Clínica i Patologia Molecular, que es cursa durant el 2n semestre de 4t del Grau de Farmàcia i és obligatòria de la menció Farmàcia Assistencial i Anàlisis Clíniques.

A partir del curs 2014-2015, amb l'aplicació del cas clínic, hem fet un major èmfasi i incrementat la informació impartida sobre l'alcoholisme en el programa de teoria, arribant a ser tractat de manera integrada en tots i cadascun dels 10 temes de què consta el programa de teoria l'assignatura (figura 1).

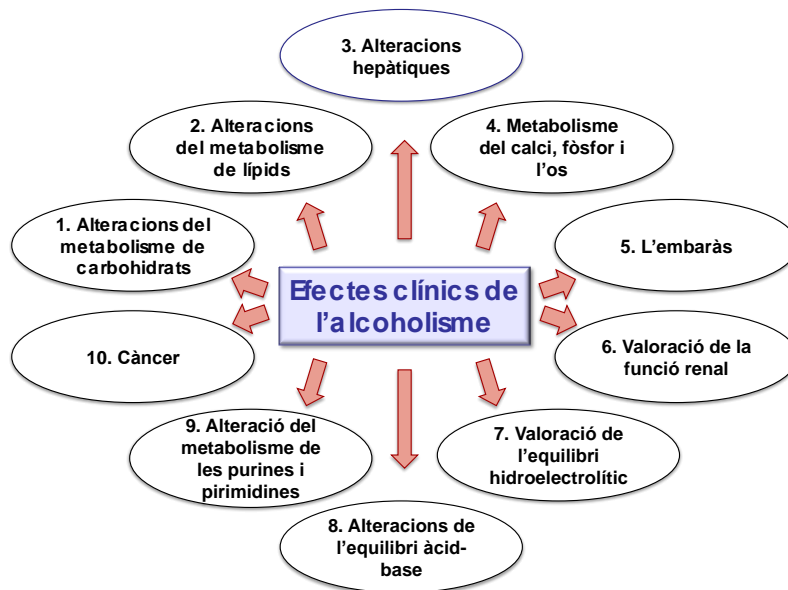


Figura 1. Integració de l'estudi dels efectes clínics de l'alcoholisme en el temari de teoria de l'assignatura de Bioquímica Clínica i Patologia Molecular.

Els efectes clínics de l'alcoholisme han estat matèria d'avaluació, incloent preguntes de tipus veritat/fals en les proves escrites presencials avaluadores de l'assignatura.

#### INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:

Durant la docència de l'assignatura, s'han desenvolupat diferents aspectes directament basats en el desenvolupament del cas clínic: com els marcadors bioquímics associats a alcoholisme

(nivells sèrics de  $\gamma$ -glutamilttransferasa, transaminases i transferrina deficient en carbohidrats, i cossos cetònics en orina) i la relació entre els efectes metabòlics de l'alcoholisme (hipoglucèmia, hiperlipidèmia, acidosi làctica, cetoacidosi, dèficits vitamínics) i el desenvolupament de patologies hepàtiques (fetge gras alcohòlic, cirrosi), encefalopatia i acidosi metabòlica, entre d'altres.

### **OBJECTIUS A ASSOLIR:**

Els objectius de l'assignatura inclouen conèixer les bases moleculars de la malaltia, els fonaments i la interpretació de les proves de laboratori en l'àmbit de la bioquímica clínica, i la contribució de l'estudi de diversos paràmetres bioquímics al diagnòstic, cribratge, pronòstic, prevenció i seguiment de les diverses malalties. S'estudien les malalties més rellevants i amb més prevalença en la població, i els casos en què l'alteració de paràmetres biològics, susceptibles de ser avaluats pel laboratori clínic, són més significatius. Els factors patogènics d'aquestes malalties són avaluats al llarg del curs, incloent-hi l'efecte de factors ambientals com és l'alcoholisme.

Pel que fa el desenvolupament d'habilitats i destreses per part de l'alumne, la biomedicina integra cada cop més i amb més intensitat disciplines molt diverses. Precisament d'aquesta integració depèn l'èxit en el coneixement i el guariment de les malalties. Per tant, s'insisteix en la necessitat d'un coneixement previ de matèries bàsiques i en la conveniència de desenvolupar la capacitat d'inserir la nova informació que som capaços de generar en contextos clínics, cada vegada més amplis i complexos. L'aportació específica que pot fer aquesta assignatura sobre la formació transversal de l'alumne en el cas clínic de l'alcohol és de gran vàlua, considerant la visió global integradora que pot tenir l'alumne després d'haver cursat els tres primers anys del grau i el temari específic de l'assignatura.

### **CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA**

Continguts sobre l'alcoholisme en el temari de teoria de l'assignatura, tema a tema:

#### **1. Alteracions del metabolisme de carbohidrats.**

En aquest tema es fa esment de què el consum excessiu d'alcohol pot provocar una hipoglucèmia reactiva, especialment en individus desnodrits.

#### **2. Alteracions del metabolisme de lípids.**

En petites quantitats l'alcohol augmenta els nivells sèrics d'HDL i produeix inducció de l'ApoA. No obstant, l'abús d'alcohol afavoreix la síntesi de triglicèrids, provocant hipertrigliceridèmia. A més, el consum d'alcohol és un factor de risc (especialment si el consum és > 30 g/dia) per a malalties cardio i cerebrovasculars, i malalties amb component hereditari com la disbetalipoproteïnèmia familiar de tipus III.

#### **3. Alteracions hepàtiques.**

L'alcohol és causa freqüent de malaltia hepàtica. Produeix esteatosi hepàtica amb acumulació de greix en el fetge amb hepatomegàlia asimptomàtica (fetge gras alcohòlic). L'acumulació d'adductes d'acetaldehid i l'esteatosi hepàtica promouen l'evolució del fetge gras alcohòlic a hepatitis i cirrosi. Entre un 30 i un 60 % dels casos de cirrosi estan associats al consum d'alcohol. La cirrosi pot evolucionar a carcinoma hepatocel·lular, l'aparició del qual es veu



afavorida per la formació d'adductes d'acetaldehid amb DNA i proteïnes relacionades amb l'estructura del DNA (com DNA metiltransferases i histones), danyant el DNA i causant mutagènesi.

En el context dels marcadors hepàtics, en aquest tema també es presenten els principals marcadors bioquímics associats a consum d'alcohol:

- Quocient De Ritis (relació de transaminases AST/ALT) > 2 (en altres patologies hepàtiques sol ser < 1).
- La  $\gamma$ -glutamilttransferasa ( $\gamma$ -GT) és un marcador útil per al control de la ingesta d'alcohol. En cas d'abús de consum d'alcohol es produeix una elevació ràpida en sèrum (a les 18 h), amb una vida mitjana de 2-3 setmanes. L'augment es deu a la inducció de l'activitat. L'activitat sèrica de  $\gamma$ -GT es troba elevada en més del 75 % dels alcohòlics, encara que la sensibilitat és més baixa en persones que toleren bé el consum d'alcohol. L'especificitat de la prova és baixa pel que fa l'alcoholisme donat que altres patologies hepàtiques també donen lloc a un augment d'aquesta activitat en sèrum.
- Volum corpuscular mitjà (VCM). La macrocitosi o increment del VCM és un marcador amb baixa sensibilitat però elevada especificitat en l'alcoholisme.
- Transferrina deficient en carbohidrats (TDC). La transferrina conté dos llocs de glicosilació amb residus de àcid siàlic. Un consum diari superior a uns 50 g d'etanol durant almenys set dies consecutius incrementa significativament els valors circulants de TDC (vida mitjana: 14 dies). En el cas de seguiment de l'alcoholisme, la sensibilitat d'aquesta prova és molt elevada, superior al 90 % en els individus alcohòlics i del 60 % en els bevedors de risc, i encara és més elevada per detectar recaigudes. L'especificitat és gairebé del 100 %, no incrementa per hepatopaties no alcohòliques o medicamentoses.

En aquest mateix tema es fa un repàs de les conseqüències metabòliques del consum d'alcohol: inhibició de la gluconeogènesi hepàtica generant hipoglucèmia i acidosi làctica, cetoacidosis, hipertrigliceridèmia i dèficit vitamínics. Es relacionen les patologies hepàtiques i les encefalopaties.

#### 4. Metabolisme del calci, el fòsfor i l'os.

En relació a aquest tema, el dèficit vitamínic de vitamina D, que pot estar associat a alcoholisme, causa hipocalcèmia i pot donar lloc a raquitisme en els infants i osteomalàcia en els adults.

#### 5. L'embaràs.

En el tema dedicat a la bioquímica de l'embaràs, es fa esment de l'efecte de l'exposició intrauterina del fetus a l'alcohol, que pot generar la síndrome alcohòlica fetal, caracteritzada per restricció del creixement i anormalitats estructurals i funcionals del SNC (microcefàlia, retràs mental, etc). S'indiquen els marcadors bioquímics d'exposició intrauterina a alcohol durant l'embaràs en el meconi del neonat (èsters etil d'àcids grassos, etil glucuronid i etil sulfat).

#### 6. Valoració de la funció renal.

En relació a la funció renal, en la docència teòrica d'aquest tema s'indica que la ingesta excessiva d'alcohol promou hipertensió arterial i afecta la funció renal, essent un factor de risc per desenvolupar insuficiència renal crònica.

#### 7. Valoració de l'equilibri hidroelectrolític.

La ingesta de grans quantitats de cervesa (potomania de cervesa) sol estar acompanyada amb una dieta pobre en proteïnes i electròlits, que junt amb la saturació de la capacitat d'eliminació renal de líquid afecta l'osmolalitat del plasma, podent generar un quadre d'hiponatremia euvolèmica. D'altra banda, la ingesta d'alcohol, que inhibeix la producció d'hormona antidiürètica, interfereix en la determinació de l'osmolalitat en plasma, útil en casos on se sospita de desequilibris en el balanç d'aigua i electròlits com el sodi.

#### 8. Alteracions de l'equilibri àcid-base.

Pel que fa l'equilibri àcid-base, els individus alcohòlics freqüentment presenten desnutrició, i en episodis amb vòmits poden presentar un quadre de cetoacidosis alcohòlica. A la cetoacidosis cal afegir l'acidosis metabòlica generada per l'acumulació de lactat que no s'utilitza com a substrat gluconeogènic.

#### 9. Alteració del metabolisme de les purines i pirimidines.

En relació al metabolisme de les purines, s'indica que el metabolisme hepàtic de l'etanol genera acidosis làctica, que per competència en la secreció tubular redueix la capacitat del ronyó per excretar àcid úric. A més, l'alcohol augmenta la degradació d'ATP a àcid úric. Com a conseqüència, el consum d'elevades quantitats d'alcohol pot provocar hiperuricèmia secundària i exacerbar crisis gotoses.

#### 10. Càncer.

L'acetaldehid, producte del metabolisme de l'etanol que forma adductes amb DNA i proteïnes, està classificat des de 2012 en el grup 1 de carcinògens humans per la *International Agency for Research on Cancer* (IARC, World Health Organization). Es presenten els diversos mecanismes mitjançant els quals l'acetaldehid pot provocar mutagènesi (adductes amb DNA), alterar l'expressió gènica (desregulació de l'expressió gènica per formació d'adductes amb histones, hipometilació per formació d'adductes amb DNA metiltransferasa) i reduir la capacitat de reparació del DNA (adductes amb O<sup>6</sup>-metilguanina metiltransferasa). S'indiquen les evidències epidemiològiques que associen la ingestió d'alcohol amb risc incrementat de desenvolupar diversos càncers, com els de cavitat oral, faringe, laringe, esòfag, fetge i colorectal, així com el de mama en dones (el consum d'alcohol incrementa els nivells d'estrògens i andrògens).

A més, es fa esment que deficiències vitamíniques s'associen al desenvolupament de certs càncers, com és el cas de la deficiència de folat i el càncer de còlon.

També s'aprofita l'alcoholisme per introduir l'exemple de la variant al·lèlica *ALDH2\*2*, que codifica una variant d'enzim mitocondrial deficient en l'activitat aldehid deshidrogenasa,

present en el 30 % de les poblacions d'Àsia oriental. Els individus heterozigots per a aquest polimorfisme presenten risc incrementat de desenvolupar càncer de cap, coll i esòfag.

#### **BIBLIOGRAFIA**

Brooks PJ, Zakhari S. Acetaldehyde and the genome: beyond nuclear DNA adducts and carcinogenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2014; 55(2):77-91

De Sanctis L, Memo L, Pichini S, Tarani L, Vagnarelli F. Fetal alcohol syndrome: new perspectives for an ancient and underestimated problem. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 Suppl 1:34-37

González Hernández, A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2a ed. Barcelona: Elsevier, 2014

Marshall, W.J.; Bangert, S.K.; Lapsley, M. Bioquímica Clínica. 7a edició. Elsevier España, Barcelona, 2013.

Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(3):178-85.

### **3.12. BIOTECNOLOGIA FARMACÈUTICA-RECERCA (BTF-R)**

#### **PROFESSORS IMPLICATS:**

Carlos Ciudad  
Verónica Noé

#### **ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:**

El cas clínic s'ha impartit com a part integrada de la teoria de l'assignatura, dins del temari en la part de Farmacogenètica.

La matèria és avaluable

#### **INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:**

La part que es desenvolupa en aquesta assignatura és la corresponent a la variabilitat gènica individual al metabolisme de l'alcohol. En concret ens hem centrat en els polimorfismes de l'alcohol deshidrogenasa i de la aldehid deshidrogenasa i també del receptor d'opioides, de gran importància sobre els efectes de dependència a l'alcohol i al tractament de l'alcoholisme. La integració del cas es va iniciar al curs acadèmic 2014-2015 i ja porta dues edicions.

#### **OBJECTIUS A ASSOLIR:**

- Descriure els polimorfismes dels enzims que metabolitzen l'alcohol i dels gens de neurotransmissors vulnerables a l'alcohol.
- Com trobar els SNPs d'aquests polimorfismes i explicar a nivell molecular els efectes sobre els riscos i beneficis d'aquestes variacions genètiques
- Descriure les variants farmacogenètiques en el tractament de l'alcoholisme
- Analitzar estudis de genòmica funcional de l'alcoholisme crònic

#### **CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA**

##### **Introducció**

En relació amb l'alcohol dins de l'assignatura de Biotecnologia Farmacèutica-Recerca, primer de tot es fa una referència al metabolisme de l'alcohol i a l'extensió de l'alcoholisme en el món amb els seus problemes associats i que tenen quatre característiques principals:

-Imperiosa necessitat de beure alcohol

-Pèrdua de control una vegada s'ha començat a beure

- Dependència física amb símptomes d'abstinència com a nàusea, sudoració o tremolor quan no es beu.

- Tolerància a beure cada vegada quantitats més elevades d'alcohol.

L'alcoholisme comporta perills molt seriosos, pot incrementar el risc de diferents càncers, causa dany hepàtic i cerebral. Beure durant l'embaràs pot danyar al nadó. Així mateix, l'alcoholisme incrementa el risc de accidents de tràfic, homicidis i suïcidis.

### **Metabolisme de l'alcohol**

El metabolisme de l'alcohol ja s'ha descrit a l'assignatura de Bioquímica de primer curs i majoritàriament es degut als enzims alcohol deshidrogenasa (ADH) amb 7 isoformes de les quals ADH1A, ADH1B i ADH1C s'expressen al fetge; i aldehid deshidrogenasa (ALDH) amb 9 isoformes de les quals ALDH1 es troba en citosol i ALDH2 en mitocòndria. També participen el CYP2E1 en microsomes i la catalasa en peroxisomes.

### **Alcohol i Genètica**

Ja des del punt de vista de l'assignatura de Biotecnologia Farmacèutica es descriurà la Farmacogenètica i la Farmacogenòmica de l'alcohol.

Dins de la Farmacogenètica es presentaran els polimorfismes dels gens ADH i ALDH, i els del gen del receptor opiàci (OPR) que regula l'alliberament del neurotransmissor GABA.

Dins de la Farmacogenòmica es presentarà un estudi de Genòmica funcional amb el canvi de l'expressió gènica produïda per la condició alcohòlica.

La Genètica juga un paper important en l'alcoholisme (Goodwin, 1976). Hi ha un risc entre el 25-50% al llarg de la vida de ser alcohòlic entre fills i germans d'homes alcohòlics. Així mateix, germanastres i fills adoptats presenten un grau d'alcoholisme més semblant als dels pares biològics que els d'adopció. Aquests fets demostren el component genètic de l'alcoholisme.

Una explicació bioquímica de les diferències metabòliques és que les persones propenses a l'alcoholisme tenen nivells més alts d'un metabòlit que causa efectes plaents o que les que no són propenses a l'alcoholisme tenen alts nivells d'un metabòlit que dona efectes no plaents.

A nivell gènic, els polimorfismes estan a la base de la Farmacogenètica. Un SNP (single nucleotide polymorfism) és una mutació present en >1% de la població que no causa efectes nocius. De mitja es troba un SNP cada 1000 nucleòtids, de manera que tots contenen variacions que contribueixen a la variació gènica individual. Per tant, en definitiva un SNP és una mutació que afecta l'activitat d'una proteïna que altera l'efecte d'una determinada droga o agent farmacològic. Depenent del polimorfisme, un individu es pot classificar com a normal, lent o ràpid per metabolitzar una determinada droga.

En conseqüència, un enfocament de la recerca genètica en relació amb l'alcohol és l'estudi dels polimorfismes que influeixen el metabolisme de l'alcohol (alcohol deshidrogenasa i aldehid deshidrogenasa) que afectarà els mecanismes de farmacocinètica. L'altre enfoc és l'estudi de les variants involucrades en la resposta neuronal a l'alcohol.

### **Farmacogenètica dels enzims que metabolitzen l'Alcohol**

Per trobar els SNPs descrits consultarem la base de dades SNPdb dins del NCBI (National Center for Biotechnology Information) introduint el nom de l'enzim, per exemple ADH1B i alcohol on trobarem 2 SNPs actius d'importància en humans amb número de referència de snp (rs) rs1229984 i rs2066702. D'una banda obtindrem el nucleòtid que es canvia amb les seqüències flanquejants, la posició en el cromosoma (Figura 1A), l'aminoàcid resultant en cas

que no sigui un SNP sinònim (Figura 1B) i informació d'estudis d'associacions genètiques com la continguda en el GWAS catàleg de GWAS.

SNP  Save search Advanced

Display Settings:  Summary, Sorted by SNP\_ID Send to:

**Results: 2**

**rs1229984** [*Homo sapiens*]

1.

TAGATGGTGGCTGTAGGAATCTGTGC [A/G] CACAGATGACCACGTGGTTAGTGCC

Chromosome: 4:99318162

Gene: **ADH1B** (GeneView)

Functional Consequence: missense

Allele Origin: G(germline)/A(germline)

Clinical significance: other

Validated: by 1000G,by 2hit 2allele,by cluster,by frequency,by hapmap

Global MAF: T=0.1585/794

HGVs: NC\_000004.11:g.100239319T, NC\_000004.11:g.100239319T>C, NC\_000004.12:g.99318162T, NC\_000004.12:g.99318162T>C, NG\_011435.1:g.8254A, NG\_011435.1:g.8254A>G, NM\_000668.5:c.143A, NM\_000668.5:c.143A>G, NM\_001286650.1:c.23A, NM\_001286650.1:c.23A>G, NP\_000659.2:p.His48, NP\_000659.2:p.His48Arg, NP\_001273579.1:p.His8, NP\_001273579.1:p.His8Arg, XM\_005262730.1:c.23A, XM\_005262730.1:c.23A>G, XP\_005262787.1:p.His8, XP\_005262787.1:p.His8Arg

[PubMed](#) [Varview](#) [Protein3D](#)

Figure 1A: Cerca de SNPs de ADH1B en dbSNP

GeneView

GeneView via analysis of contig annotation: **ADH1B** alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide

View more variation on this gene (click to hide).

Clinical Source:  in gene region  cSNP  has frequency  double hit

Assembly	SNP to Chr	Chr	Chr position	Contig	Contig position	Allele
GRCh38.p2	Rev	4	99318162	NT_016354.20	40396781	T

RefSeqGene	Gene (ID)	SNP to RefSeqGene	Position	Allele
NG_011435.1	ADH1B (125)	Fwd	8254	A

Function	mRNA				Protein		
	SNP to mRNA	Accession	Position	Allele change	Accession	Position	Residue change
missense	Fwd	NM_000668.5	254	CAC ⇒ CGC	NP_000659.2	48	H [His] ⇒ R [Arg]
missense	Fwd	NM_001286650.1	376	CAC ⇒ CGC	NP_001273579.1	8	H [His] ⇒ R [Arg]

NC\_000004.12: 99M..99M (105bp) Find:

18,110 99,318,120 99,318,130 99,318,140 99,318,150 99,318,160 99,318,170 99,318,180

C A C A G G A A G G G G G T C A C C A G G T T G C C A C T A A C C A C G T G G T C A T C T G T G T G A C A G A T T C C T A C A G C C A

A G T G T C C T T C C C C C A G T G G T C C A A C G G T G A T T G G T G C A C C A G T A G A C A C A C T G T C T A A G G A T G T C G G T

Genes, NCBI Homo sapiens Annotation Release 107, 2015-03-13

Figure 1B: Canvi d'aminoàcid produït. La numeració pot canviar amb el número d'accés.

Tot cercant a la base dades de PharmGKB es pot trobar la informació dels diferents SNPs dels gens d'interés (ADH o ALDH), amb els seus números de referència, canvi de nucleòtid, funció i aminoàcid afectat en la proteïna (Figura 2)

GENE:  
**ADH1B**  
alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide

Clinical PGx | **PGx Research** | Overview | VIP | Pathways | Is Related To | Publications | LinkOuts

The table below contains information about pharmacogenomic variants on PharmGKB. Please follow the link in the "Variant" column for more information about a particular variant. Each link in the "Variant" column leads to the corresponding PharmGKB Variant Page. The Variant Page contains summary data, including PharmGKB manually curated information about variant-drug pairs based on individual PubMed publications. The PMIDs for these PubMed publications can be found on the Variant Page.

The tags in the first column of the table indicate what type of information can be found on the corresponding Variant Page on the appropriate tab.

Links in the "Drugs" column lead to PharmGKB Drug Pages.

List of all variant annotations for ADH1B

[view legend](#)

	Variant ? (147)	Alternate Names ?	Chemicals ?	Alleles ? (+ chr strand)	Function ?	Amino Acid Translation ?
Variant in ADH1B	Variant in ADH1B		<a href="#">ethanol</a>	N/A	N/A	N/A
<b>VIP</b> <b>CA</b> <b>VA</b>	<a href="#">rs1229984</a>	100239319T=, 100239319T>C, 143A=, 143A>G, 23A=, 23A>G, 8254A=, 8254A>G, 99318162T=, 99318162T>C, ADH1B*2, ADH1B: Arg47His, His48=, His48Arg, His8=, His8Arg	<a href="#">ethanol</a>	T > C	Missense	His48Arg
<b>VA</b>	<a href="#">rs1229985</a>	100232878A>G, 14695T>C, 709-65T>C, 829-65T>C, 99311721A>G	<a href="#">ethanol</a>	A > G	Intronic	
<b>VA</b>	<a href="#">rs17033</a>	*52A>G, 100228945T>C, 18628A>G, 99307788T>C	<a href="#">ethanol</a>	T > C	3' UTR	
<b>VA</b>	<a href="#">rs1789891</a>	100250419C>A, 99329262C>A		C > A	Not Available	
<b>VA</b>	<a href="#">rs2018417</a>	100235140C>A, 12433G>T, 546G>T, 666G>T, 99313983C>A, Ala182=, Ala222=	<a href="#">ethanol</a>	C > A	Synonymous	Ala222Ala
<b>VIP</b>	<a href="#">rs2066702</a>	100229017G>A, 1108C>T, 18556C>T, 988C>T, 99307860G>A, ADH1B*3, ADH1B: Arg396Cys, Arg330Cys, Arg370Cys		G > A	Missense	Arg370Cys

Alleles, Functions, and Amino Acid Translations are all sourced from dbSNP 147

Figura 2: Característiques de diferents SNPs per la ADH1B. El gen Adh1B és reverse en el genoma, i per tant els nucleòtids que es representen a la taula són els complementaris als de la seqüència del gen, ja que estan donats per la seqüència positiva del cromosoma. E.g.: pel rs1229984 es representa T>C mentre que per la seqüència del gen el canvi en el polimorfisme és de G>A

Per exemple ADH1B\*1 conté en la posició aminoacídica 48 una Arginina (codificada pel triplet CGC) mentre que ADH1B\*2 conté a la mateixa posició 48 una Histidina (triplet CAC), produïda per una transició G>A. Aquesta substitució d'aminoàcid produeix un increment en la velocitat de transformació d'etanol en acetaldehid de 100 vegades. Per tant l'alcohol es metabolitza més ràpidament i les persones amb aquest polimorfisme presenten protecció davant l'alcoholisme i està demostrat que beuen menys alcohol. Aquesta variant correspon al SNP rs1229984 referenciat anteriorment (Figura 3). Ans al contrari, la presència de la variant al·lèlica 1B\*1 està relacionada amb un risc incrementat d'alcoholisme de 3 vegades.



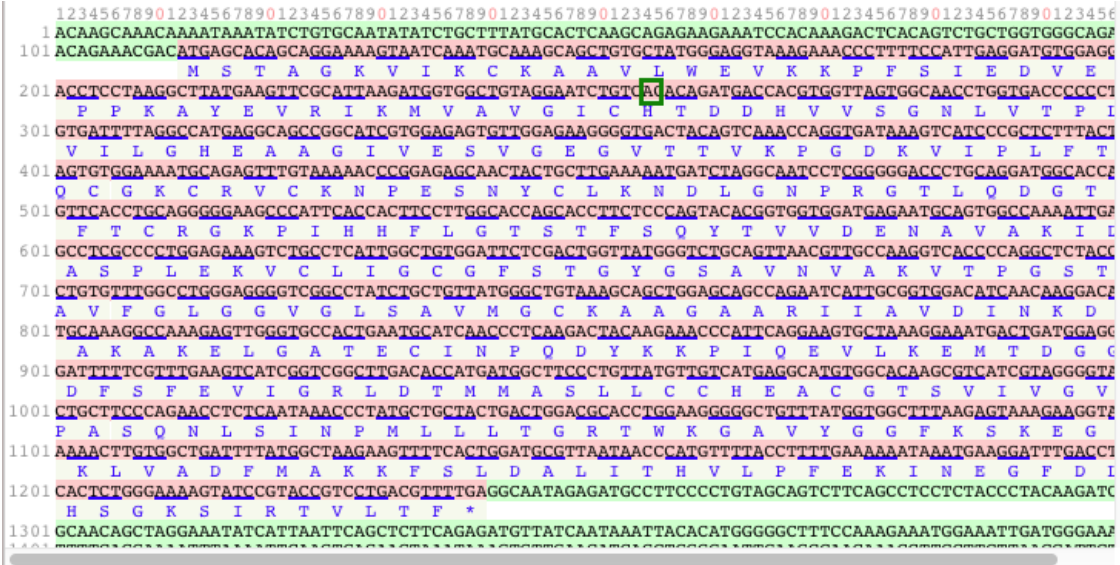


Figura 3: Enmarcat en requadre verd: nucleòtid canviat en pel SNP rs1229984 dins de la seqüència de ADH1B\*2

La variant ADH1C\*1 té també alta activitat alcohol deshidrogenasa i confereix protecció davant l'alcoholisme

Per la seva banda l'aldehid deshidrogenasa oxida acetaldehid a acetat. Una disminuïda activitat d'ALDH acumula acetaldehid que produeix nàusees i per tant protegeix davant l'alcoholisme. Aquest és el cas de la variant al·lèlica ALDH2\*2 que canvia el Glutàmic 457 per Lisina (Figura 4)

GENE:  
**ALDH2**  
aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial)

Clinical PGx | **PGx Research** | Overview | Pathways | Is Related To | Publications | LinkOuts

The table below contains information about pharmacogenomic variants on PharmGKB. Please follow the link in the "Variant" column for more information about a particular variant. Each link in the "Variant" column leads to the corresponding PharmGKB Variant Page. The Variant Page contains summary data, including PharmGKB manually curated information about variant-drug pairs based on individual PubMed publications. The PMIDs for these PubMed publications can be found on the Variant Page.

The tags in the first column of the table indicate what type of information can be found on the corresponding Variant Page on the appropriate tab.

Links in the "Drugs" column lead to PharmGKB Drug Pages.

[List of all variant annotations for ALDH2](#)

[view legend](#)

Variant ? (147)	Alternate Names ?	Chemicals ?	Alleles ? (+ chr strand)	Function ?	Amino Acid Translation ?
Variant in ALDH2		<a href="#">ethanol</a>	N/A	N/A	N/A
<b>VA</b> rs671	111803962G>A, 112241766G>A, 1369G>A, 1510G>A, 42421G>A, Glu457Lys, Glu504Lys	<a href="#">heroin</a> <a href="#">ethanol</a>	G > A	Missense	Glu457Lys

Alleles, Functions, and Amino Acid Translations are all sourced from dbSNP 147

Feedback | Citing PharmGKB | Acknowledgements

PharmGKB® is a registered trademark of HHS and is financially supported by NIH/NIHMS. It is managed at Stanford University (R24 GM61374). ©2001-2016 PharmGKB.

Figura 4: Canvi de GLU a Lisina en la posició 457



Depenent del número d'accés de l'mRNA o proteïna el canvi Glu>Lys (GAA>AAA) pot estar localitzat a la posició 504 o 457 (Figura 5)

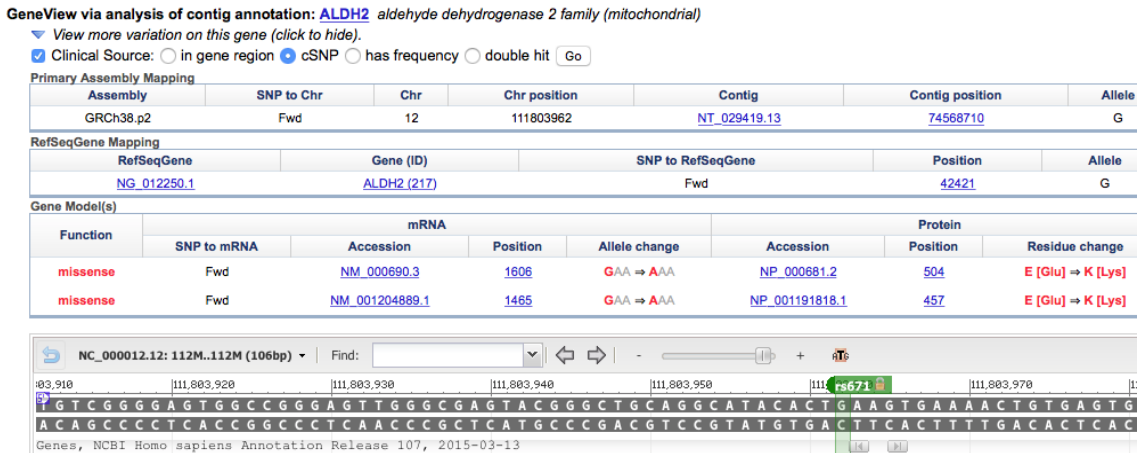


Figure 5: SNP produït en la posició 504 o 457 depenent del número d'accés (Glu a Lys)

Per tant, a efectes de protecció davant l'alcoholisme la combinació més adient és la de ADH1B his 48 al.lel i ALDH2lys504, perquè l'alcohol es metabolitza més ràpidament a acetaldehid i aquest s'acumula produint nàusees.

### Variabilitat de SNPs en Poblacions Humanes: Projecte Hapmap

Els polimorfismes varien amb les diferents poblacions i en aquest sentit es pot recollir informació específica en les bases de dades tant de Hapmap (Figure 6) com en OMIM. Així es pot comprovar que el polimorfisme ADH1B\*2 que origina una His48 està present principalment en poblacions asiàtiques.

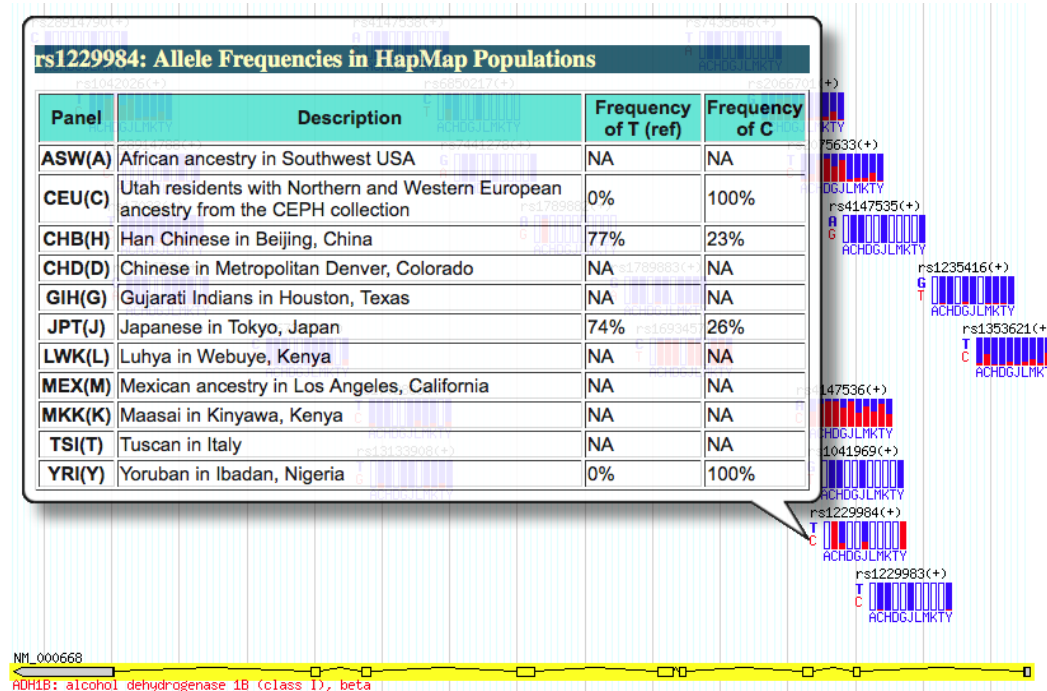


Figure 6: Freqüència d'al.lels del SNP rs1229984 en les diferents poblacions humanes

## Farmacogenètica de la Neurotransmissió i Alcohol

Altres punts a comentar és l'efecte de l'alcohol sobre l'alliberament dels neurotransmissors principals presents al SNC, com ara la dopamina, GABA, serotonina, noradrenalina i pèptids opiacis. L'alcohol activa el receptor opiaci mu ( $\mu$ ) (MOR) que allibera  $\beta$ -endorfines que inhibeixen l'alliberació de GABA per part de les neurones GABA en l'àrea ventral tegmental (VTA). Ja que les neurones dopaminèrgiques que es projecten al Nucli Accumbens (NAc) dins de la via mesolímbica estan sota el control negatiu de GABA, l'alcohol acaba causant una lliberació de dopamina al NAc.

Precisament, a nivell de tractament de l'alcoholisme una opció és la utilització de antagonistes del receptor d'opiaci mu 1 (OPRM1) com ara la Naltrexona per disminució de l'alliberament de dopamina. Tanmateix, els efectes d'aquest antagonista seran òptims si dels dos al·lels en la posició nucleotídica 118, un conté una A i en l'altre una G (A118G) que causa una substitució aminoacídica en la posició 40 (Asn40Asp), es a dir un canvi en la proteïna d'una asparragina a un aspàrtic (Figure 7).

**GeneView**  
 GeneView via analysis of contig annotation: **OPRM1** opioid receptor, mu 1  
 View more variation on this gene (click to hide).  
 Clinical Source:  in gene region  cSNP  has frequency  double hit

Assembly	SNP to Chr	Chr	Chr position	Contig	Contig position	Allele
GRCh38.p2	Fwd	6	154039662	NT_025741.16	93809728	A

Function	mRNA				Protein		
	SNP to mRNA	Accession	Position	Allele change	Accession	Position	Residue change
missense	Fwd	NM_000914.4	561	AAC → GAC	NP_000905.3	40	N [Asn] → D [Asp]
missense	Fwd	NM_001008503.2	252	AAC → GAC	NP_001008503.2	40	N [Asn] → D [Asp]
missense	Fwd	NM_001008504.3	561	AAC → GAC	NP_001008504.2	40	N [Asn] → D [Asp]
missense	Fwd	NM_001008505.2	252	AAC → GAC	NP_001008505.2	40	N [Asn] → D [Asp]
missense	Fwd	NM_001145279.3	920	AAC → GAC	NP_001138751.1	133	N [Asn] → D [Asp]

Figure 7: El SNP A118G en el gen OPR-mu 1 comporta un canvi de AA de Asn > Asp en la posició 40 o 133 (depenent del número d'accésio de la proteïna).

Si la combinació d'al·lels és A118A no es mesura pràcticament alliberació de dopamina amb alcohol. Per tant, en persones portadores de la combinació al·lèlica OPRM1 A118G l'administració de naltrexona constituirà un tractament efectiu contra l'alcoholisme mentre que en els A118A no. Aquestes variacions polimòrfiques per canvi d'un SNP en una posició determinada s'haurien de tenir en compte a l'hora de fer una recomanació terapèutica.

Altres tractaments indicats en l'alcoholisme serien l'administració de Disulfiram, un inhibidor de l'aldehid deshidrogenasa (ALDH) que incrementaria els nivells d'acetaldehid tot produint efectes desagradables com ara baixada de pressió, palpitations, nàusea, vòmits, mal de cap i dificultat per respirar, que dissuadiria el consum d'alcohol. Tanmateix, la utilització de Naltrexona no comporta aquets efectes desagradables.

## Farmacogenòmica del consum crònic d'alcohol

A nivell de Farmacogenòmica es posa com a exemple un estudi realitzat al 2013 on es determina l'expressió diferencial de gens en l'hipocamp d'alcohòlics crònics. Les dades estan dipositades en la base de dades GEO (Gene Expression Omnibus) i són d'accés públic amb el

número de sèrie GSE44456. Es tracta d'una anàlisi de Genòmica Funcional tot utilitzant teixit d'hipocamp post-mortem de 20 alcohòlics i 19 controls (Figure 8).



GEO DataSets  [Create alert](#) [Advanced](#)

Summary ▾ 20 per page ▾ Sort by Default order ▾ [Send to:](#) ▾

[Stress-response pathways are altered in the hippocampus of chronic alcoholics.](#)  
Comparison of gene expression in post-mortem hippocampus from 20 alcoholics and 19 controls. The chronic high-level alcohol consumption seen in alcoholism leads to dramatic effects on the hippocampus, including decreased white matter, loss of...  
Species: Homo sapiens Type: Expression profiling by array  
Dataset: [GSE44456](#)  
[PubMed](#)

**Search results**

Items: 1 to 20 of 42 << First < Prev Page 1 of 3 Next > Last >>

[Chronic high-level alcohol consumption effect on brain: post-mortem hippocampus](#)

1. Analysis of post-mortem hippocampus of chronic alcoholics (CAs). Chronic high-level alcohol consumption leads to decreased white matter and inhibition of neurogenesis. Results provide insight into molecular mechanisms that may play a role in the risk for alcoholism.

Organism: Homo sapiens  
Type: Expression profiling by array, transformed count, 2 disease state, 2 gender sets  
Platform: GPL6244 Series: [GSE44456](#) 39 Samples  
Download data: [GEO \(CEL\)](#)  
DataSet Accession: GDS4879 ID: 4879  
[Analyze DataSet](#)



Figure 8: Estudi Farmacogenòmic dels efectes crònics de l'alcohol a l'hipocamp

Va quedar palès que el consum crònic d'alcohol alterava de manera dramàtica l'expressió gènica, donat que 639 gens van ser diferencialment expressats. Entre ells podem destacar el receptor de glucocorticoides i la proteïna d'unió relacionada FKBP5, la UDP glucosiltransferasa (UGT8), el transportador d'urea (SLC14A1), transportador de zinc (SLC39A10), el receptor tipus 1 de interleuquina 1 (IL1R1), la proteïna que interactua amb tioredoxina i moltes metal·lotioneïnes. Les vies incrementades van ésser: inflamació, hipòxia i estres; i les infraexpressades: neurogènesi i mielinització.

## BIBLIOGRAFIA

- GEO Gene Expression Omnibus: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/?term=GSE44456>
- Goodwin, D. Is Alcoholism Hereditary? New York: Oxford Univ. Press (pub.) 1976
- GWAS catalog: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=rs1229984>
- Hapmap: [http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap28\\_B36/#search](http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap28_B36/#search)
- Matsuo, Y., Yokoyama, R., Yokoyama, S. The genes for human alcohol dehydrogenases beta-1 and beta-2 differ by only one nucleotide. *Europ. J. Biochem.* 183: 317-320, 1989

- McClintick JN1, Xuei X, Tischfield JA, Goate A, Foroud T, Wetherill L, Ehringer MA, Edenberg HJ. Stress-response pathways are altered in the hippocampus of chronic alcoholics. *Alcohol*. 2013 Nov;47(7):505-15. doi: 10.1016/j.alcohol.2013.07.002
- Muramatsu, T., Zu-Cheng, W., Yi-Ru, F., Kou-Bao, H., Heqin, Y., Yamada, K., Higuchi, S., Harada, S., Kono, H. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior of Chinese living in Shanghai. *Hum. Genet.* 96: 151-154, 1995.
- OMIM: <http://omim.org/entry/103720?search=adh1b&highlight=adh1b>
- PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA24571#tabview=tab1&subtab=33>
- SNPdatabase: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

### **3.13. FARMÀCIA ASSISTENCIAL**

#### **PROFESSORS IMPLICATS**

Pilar Modamio,  
Cecilia Fernández,  
Eduardo L. Mariño.

#### **ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA**

En l'assignatura de Farmàcia Assistencial, en SAM és un subjecte que compleix els criteris de selecció (major de 18 anys i consumidor de risc / consumidor nociu d'alcohol). La Farmàcia Assistencial és una assignatura de cinquè any del Grau de Farmàcia (Universitat de Barcelona), de caràcter obligatori en una de les dues mencions del pla d'estudis, en concret, en la menció Farmàcia Assistencial i Anàlisis Clíniques,<sup>1-3</sup> i que aquest curs ha comptat amb 179 estudiants matriculats. En SAM es va introduir dins la docència d'aquesta assignatura en un seminari d'una hora de durada en el curs acadèmic 2015/16.

El cas clínic es va integrar dins el temari i els conceptes aplicats mitjançant l'escenari proposat van ser avaluats dins l'examen final de l'assignatura.

#### **INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA**

En SAM ha donat el seu consentiment informat per participar en un assaig clínic que es realitza dins l'àmbit de la farmàcia comunitària.

Per una altra banda, els estudiants representaven que eren farmacèutics comunitaris que feien la intervenció dins l'assaig clínic al SAM com a participant en l'estudi.

Aquest escenari (cas clínic i simulació d'una situació real) ha permès aplicar els conceptes de la pràctica basada en l'evidència, la metodologia, protocol i aspectes ètics de l'assaig clínic, i la intervenció per part del farmacèutic assistencial en activitats de promoció de la salut i prevenció de la malaltia.

En finalitzar la classe, com a conclusió del seminari realitzat respecte el SAM, es donava resposta a les següents preguntes: "Quina hauria estat la situació d'en SAM segons la seva inclusió en una o una altra branca de l'assaig clínic?" i: "Ha estat eficaç la intervenció del farmacèutic en la reducció del consum d'alcohol del SAM?"

#### **OBJECTIUS A ASSOLIR**

El cas clínic SAM va ser partícip, juntament amb altres activitats d'aprenentatge desenvolupades dins l'assignatura de Farmàcia Assistencial<sup>3</sup>, en l'assoliment de les següents competències específiques de la titulació de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, les quals s'inclouen en el pla docent de l'assignatura<sup>2</sup> i es consideren objectius d'aprenentatge:

- Saber aplicar el mètode científic i adquirir habilitats en el maneig de la legislació, les fonts d'informació, la bibliografia i els protocols.
- Conèixer els principis ètics i deontològics segons les disposicions legislatives, reglamentàries i administratives que regeixen l'exercici professional, comprenent les implicacions ètiques de la salut en un context social en transformació.

- Intervenir en les activitats de promoció de la salut i prevenció de la malaltia, dins l'àmbit individual, familiar i comunitari, amb una visió integral i multiprofessional del procés de salut.

### **CONTINGUTS DE L'ASSIGNATURA**

El seminari va començar situant l'ús nociu de l'alcohol a Europa, segons el darrer informe de l'Organització Mundial de la Salut (OMS)<sup>4</sup>, inclòs dins els quatre factors de risc comuns (juntament amb el consum de tabac, la mala alimentació i la inactivitat física), per als quatre grups principals de les malalties no transmissibles - malalties cardiovasculars, càncer, malalties pulmonars cròniques i diabetis- la majoria ja havien estat tractades dins l'assignatura, en concret, en el seguiment farmacoterapèutic d'aquestes malalties<sup>2</sup>. De igual manera, es van mostrar les últimes dades sobre l'evolució del consum de risc d'alcohol a Catalunya<sup>5</sup>.

A continuació, es va donar a conèixer una sèrie de mesures, d'eficàcia demostrada, que tenien com a objectiu canviar els patrons perillosos de consum d'alcohol i que s'inclouen dins l'estratègia mundial per reduir aquest ús nociu, avalat per l'OMS. Entre elles, es troben les anomenades intervencions breus (IB), les quals es van definir, es va recordar quins són els seus objectius i quin tipus de consumidor d'alcohol, en concret, es podia beneficiar, segons l'evidència científica disponible a l'actualitat.

Tot seguit, es va aplicar el concepte de pràctica basada en l'evidència en el cas clínic del SAM. Així doncs, els estudiants van comprovar, mitjançant una metaanàlisi d'assajos clínics i una revisió sistemàtica també d'assajos clínics, que existia evidència respecte a l'eficàcia de les IB en la reducció del consum d'alcohol, tant en l'atenció primària<sup>6</sup> com en consumidors ingressats a l'hospital<sup>7</sup>. Per contra, es va destacar la necessitat d'estudis en el nostre entorn que avaluen l'eficàcia de les IB lliurades a la farmàcia comunitària.<sup>8</sup>

Tot seguit, mitjançant la simulació com a metodologia d'aprenentatge, els estudiants van "simular" ser farmacèutics que participaven en un assaig clínic, on el promotor de l'estudi era el Departament de Salut, donat que dins els objectius del Pla de Salut de Catalunya 2011-15 s'inclouïa implantar 5 programes prioritaris de promoció i prevenció de la salut i un d'ells era el relacionat amb el consum d'alcohol<sup>9</sup>. De la mateixa manera, els "estudiants farmacèutics" van decidir participar, deixant palès el seu recolzament a la Declaració de Còrdova de novembre de 2014, respecte a la voluntat de la professió farmacèutica de "...Fomentar la investigació en los procesos asistenciales de la Farmacia Comunitaria y trabajar en el desarrollo de Servicios Profesionales Farmacéuticos centrados en el paciente, acordes con las competencias de los farmacéuticos, con exigencias de calidad y Buenas Prácticas, retribuidos, amparados jurídicamente y que puedan prestarse por todas las farmacias desde la voluntariedad."<sup>10</sup>.

Així mateix, els estudiants van "simular" ser farmacèutics i participar en un assaig clínic controlat i aleatoritzat que es realitzava des de la farmàcia comunitària, on la intervenció consistia en les IB relacionades amb l'alcohol i efectuades per part del farmacèutic als participants en l'assaig clínic (un d'ells el SAM), enfront d'un grup control. Es va treballar un protocol d'un assaig clínic, on es van resoldre les preguntes-guia que s'exposen a la taula 1. Posteriorment, es van avaluar els resultats per poder establir la relació de causalitat. Finalment, el seminari sobre el cas clínic SAM va concloure responent a les preguntes assenyalades en la figura 1 sobre l'eficàcia de les IB.

Cal comentar que, atès que es tracta d'una simulació, i que en cap moment es va contactar amb el pacient ni es va rebre informació personal per part dels estudiants, no es va sol·licitar l'aprovació d'aquesta activitat a la Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona (CBUB).

Tabla 1. Preguntes-guia del seminari "Cas clínic: Alcohol" a l'assignatura Farmàcia Assistencial (5è any, menció Farmàcia Assistencial i Anàlisi Clíniques, Grau de Farmàcia, Universitat de Barcelona).

Núm.	Pregunta-guia
1	Classifica l'assaig clínic segons el nombre de centres participants.
2	Classifica l'assaig clínic segons la metodologia i explica'l.
3	Assenyala el tipus d'aleatorització i justifica la resposta.
4	Assenyala quins són els criteris de selecció dels participants dins l'assaig clínic.
5	Indica com s'ha calculat el nombre de participants necessari per a l'assaig clínic.
6	Classifica l'assaig clínic segons el tipus d'emascament.
7	Indica totes les variables que pretenen mesurar l'assaig clínic i classifica-les.
8	Assenyala els aspectes ètics de l'assaig clínic que s' especifiquen.

**Figura 1.** Preguntes de conclusió del seminari "Cas clínic: Alcohol" a l'assignatura Farmàcia Assistencial (5è any, menció Farmàcia Assistencial i Anàlisi Clíniques, Grau de Farmàcia, Universitat de Barcelona).

CCT-Farma (PID 2012)

**Cas clínic 1: Alcohol**

★ Quina hauria estat la situació del SAM segons la seva inclusió en una o una altra branca de l'assaig clínic?

★ Ha estat eficaç la intervenció del farmacèutic en la reducció del consum d'alcohol del SAM?

**FARMÀCIA ASSISTENCIAL**

 UNIVERSITAT DE BARCELONA

 FACULTAT DE FARMÀCIA

 Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia - UB  
Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia - UB  
Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit - UB



## BIBLIOGRAFIA

1. Facultat de Farmàcia. (2015). Grau de Farmàcia. Cinquè curs. Recuperat de [http://www.ub.edu/farmacia/guia\\_grau\\_farmacia/cinque%20curs.htm](http://www.ub.edu/farmacia/guia_grau_farmacia/cinque%20curs.htm) (30/05/2016)
2. Universitat de Barcelona. (2015). Pla docent de l'assignatura Farmàcia Assistencial. Recuperat de <http://www.ub.edu/grad/plae/AccesInformePD?curs=2015&codiGiga=363571&idioma=CAT&recurs=publicacio> (30/05/2016)
3. Mariño EL, Modamio P, Fernández-Lastra C, Miguez-Díez E, Braza E, Ruiz-Loscertales H, Tobaruela G. La Farmacia Asistencial en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. *Edusfarm*. 2013;6:21-7.
4. Global Status Report on Alcohol and Health 2014. Recuperat de [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/) (30/11/2015)
5. Prevalença de consum de risc d'alcohol. Enquesta de Salut de Catalunya 2012. Recuperat de [http://observatorisalut.gencat.cat/ca/detalls/article/07\\_IND\\_prevalenca\\_consum\\_risc\\_alcohol-00002](http://observatorisalut.gencat.cat/ca/detalls/article/07_IND_prevalenca_consum_risc_alcohol-00002) (30/11/2015)
6. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer FR, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders JB, Burnand B, Pienaar ED: Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2). Art. No.: CD004148.
7. McQueen J, Howe TE, Allan L, Mains D, Hardy V. Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD005191.
8. Sheridan J, Stewart J, Smart R, McCormick R. Risky drinking among community pharmacy customers in New Zealand and their attitudes towards pharmacist screening and brief interventions. *Drug Alcohol Rev*. 2012;31(1):56-63.
9. Pla de Salut de Catalunya 2011-2015. Recuperat de <http://www.coill.org/Ficheros/Novedades/plasalut%202011%20-%2015.pdf> (30/11/2015)
10. Declaración de Córdoba. Recuperat de <http://www.portalfarma.com/jornadas-congresos/XIX-Congreso-Nacional-Farmaceutico/Documents/XIX-CNF-Declaracion-de-Cordoba.pdf> (30/11/2015)



### 3.14. ESTADES EN PRÀCTIQUES TUTELADES

**ASSIGNATURA:** Estades en Pràctiques Tutelades

**PROFESSORS IMPLICATS:**

Marian March

María Rubio Valera

**ACTUACIÓ DINS DE L'ASSIGNATURA:**

Les actuacions dutes a terme dins de l'assignatura i relacionades amb el projecte han estat :

- Fomentar l'aprenentatge dels alumnes en l'àmbit farmàcia comunitària, en la implementació d'intervencions breus orientades al cribratge de persones que poden desenvolupar conductes de consum de risc d'alcohol.
- Impulsar accions educatives dutes a terme pels estudiants que cursen l'assignatura i destinades conscienciar als alumnes de quart d'Educació Secundària obligatòria (ESO) i batxillerat sobre el consum de risc d'alcohol i les accions preventives. Els alumnes del Grau de Farmàcia, dins del pla docent de l'assignatura, han impartit en grups de tres una sessió educativa de tipus dinàmic en diferents escoles i instituts d'arreu de Catalunya.
- Tanmateix dins del projecte d'innovació docent "compartir idees", els alumnes de la Unitat de Coordinació Docent Barcelona Nord farmàcia comunitària han participat en 8 sessions educatives programades dins del projecte, en la temàtica la prevenció del consum de risc d'alcohol

**INTEGRACIÓ DEL CAS A L'ASSIGNATURA:**

La integració d'en SAM s'ha dut a terme en l'aprenentatge en l'acció en l'àmbit farmàcia comunitària desenvolupant una intervenció tipus exemple, per tal que els alumnes adquirissin les habilitats comunicatives necessàries per tractar amb pacients i usuaris del sistema, en relació al consum de risc d'alcohol.

En relació a les activitats educatives, s'han preparat materials educatius que afavorissin que en SAM rebés de forma dinàmica una educació sanitària centrada en el consum de risc d'alcohol. Aquests materials recullen la sessió educativa en un document en word sobre les accions a dur a terme, que s'acompanya d'un Power – point per a la presentació a l'escola de secundària o batxillerat, d'un vídeo educatiu i d'un quadern del ciutadà en format díptic. Tots aquests materials estan disponibles al dipòsit digital de la UB <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/53737>

**OBJECTIUS A ASSOLIR:**

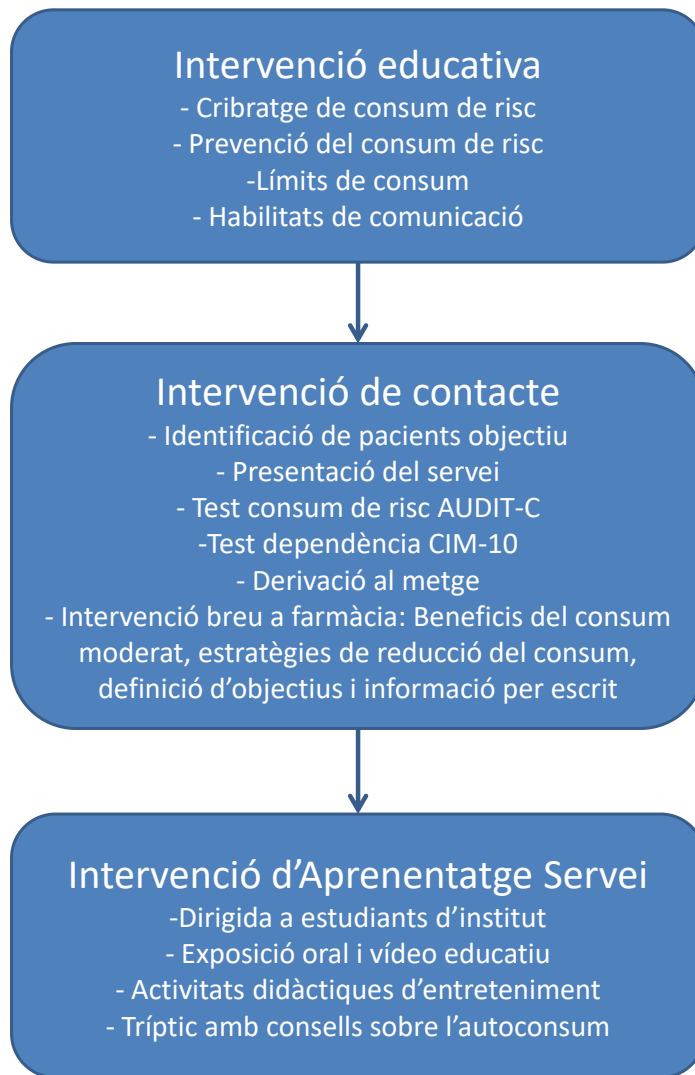
En relació als estudiants del Grau de Farmàcia: Impulsar el treball en equip i desenvolupar habilitats de comunicació i informació tant oral com escrita per tractar amb els ciutadans.

En relació als alumnes de les escoles: Entendre els riscos per a la salut que comporta un consum d'abús d'alcohol i tenir recursos per fer-ne un ús responsable. Conèixer la figura del

farmacèutic comunitari i entendre com pot ajudar-lo a disminuir el seu consum de risc d'alcohol.

### METODOLOGIA DETALLADA

A continuació, es detalla com es va operativitzar l'acció educativa multi component que es va assajar amb aquests alumnes. Aquesta intervenció contenia tres components: educatiu, de contacte amb pacients i d'Aprenentatge -Servei. La Figura 1 mostra un esquema de la intervenció



#### Component 1: Intervenció educativa

Es va oferir als alumnes del Grau de Farmàcia una tutoria educativa grupal d'una hora i mitja destinada a formar-los en el desenvolupament d'intervencions breus en la prevenció del consum de risc d'alcohol. Aquesta sessió formativa contemplava una part teòrica impartida per farmacèutics amb experiència en intervencions farmacèutiques en aquest àmbit i una part pràctica amb la simulació d'un cas.

La docència tenia la finalitat de dotar als estudiants que cursaven l'assignatura Pràctiques Tutelades de les competències bàsiques per a la pràctica del cribratge i prevenció del consum de risc d'alcohol, així com per a abordar la problemàtica, conèixer els límits de consum i millorar la comunicació per a augmentar els seus coneixements i habilitats.



Per a l'elaboració dels continguts docents es varen basar en les recomanacions del programa "Veus el que beus" del Departament de Salut ([http://drogues.gencat.cat/ca/ciudadania/sobre\\_les\\_drogues/veus\\_el\\_que\\_beus](http://drogues.gencat.cat/ca/ciudadania/sobre_les_drogues/veus_el_que_beus))

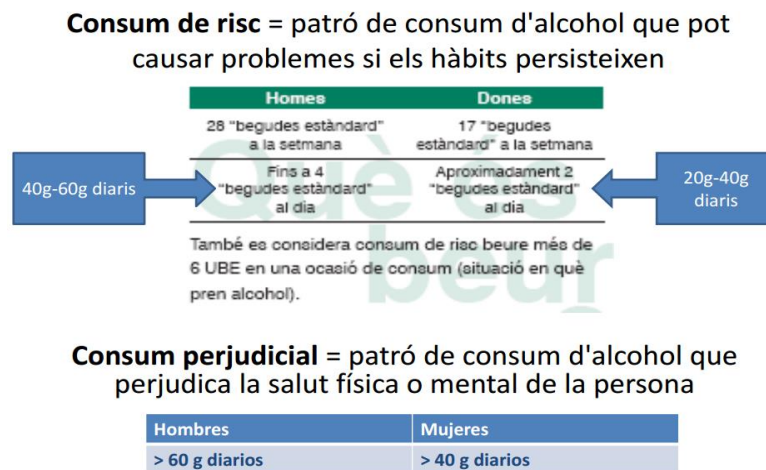


Figura 2

L'entrenament consistia en mostrar diferents formes de realitzar el cribratge assenyalant possibles perfils de pacients diana que acudeixen a les farmàcies comunitàries a Catalunya i diferents formes de presentar la intervenció.

Una vegada identificats com a pacients de risc i amb el servei presentat es va recomanar passar un test AUDIT-C de tres preguntes al pacient per a confirmar el consum de risc. En cas de ser positiu seria necessari avaluar la dependència alcohòlica seguint els criteris de CIE-10 o ICD-10 (World Health Organization 1993).

En cas que el pacient presentés un resultat positiu, i previ obtenció del consentiment informat del pacient, es va recomanar realitzar una intervenció breu amb consells, adjuntant un full de derivació al metge d'Atenció Primària i informació auxiliar escrita.

En aquest cas es va ressaltar la necessitat de realitzar una comunicació efectiva i empàtica amb el pacient, que li promogués una conducta beneficiosa per tal de disminuir aquest risc. Com elements de suport a la millora d'aquesta conducta es va recomanar donar informació escrita que recalqués els beneficis per a la salut.

Un resultat negatiu del CIE-10 indica no dependència alcohòlica i en aquest cas es recomanava reafirmar el pacient en aquesta conducta .

## Component 2. Intervenció de contacte

Durant el període formatiu en els centres receptors de l'àmbit farmàcia comunitària, cada alumne va realitzar intervencions de cribatge i consell per a prevenir el consum de risc d'alcohol a quatre pacients [http://www.ub.edu/farmacipractica/sites/default/files/intervencions\\_breus.pdf](http://www.ub.edu/farmacipractica/sites/default/files/intervencions_breus.pdf)

En cas de sospitar un consum de risc per part d'un pacient els alumnes havien de realitzar les intervencions corresponents d'acord amb la formació rebuda prèviament a l'aula i aplicar les intervencions educatives explicades.

## Intervenció breu

- “Intervenció breu = requereix poc temps. Moltes persones poden beneficiar-se de rebre informació adequada en el moment adequat”
- Bon mètode cost-efectiu per a donar consell sobre l'alcohol des de l'atenció primària (Babor, Higgins-Biddle, Dauser, Bureson, Zarkin, & Bray, 2006).
- En la farmàcia comunitària (Escòcia)



¿I a la farmàcia catalana?  
¡VENTATJES!  
1º punt contacte,  
accessibilitat,  
distribució territorial

Figura 3. Contingut docent per la intervenció breu dels alumnes

Per dur a terme les intervencions breus, es varen definir uns perfils de pacient que es van considerar de risc per algun dels 4 ítems que se detallen a continuació:

1. Clients que sol·liciten anticoncepció d'emergència.
2. Clients que sol·liciten consell o productes per a l' insomni.

3. Clients que sol·liciten consell o productes per a fatiga/mareig (incloent multi vitamínics, tònic i/o remeis medicinals).

4. Clients que sol·liciten consell o productes per a la cessació tabàquica o la seva reducció.

Els resultats obtinguts pels alumnes en relació als casos que configuraven aquestes intervencions breus van ser avaluats pels professors – tutors acadèmics- a través d'una memòria individual lliurada en finalitzar el període de formació pràctica.

#### Component 3. Intervenció service - learning (Aprentatge- Servei)

A la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona es porta a terme una experiència pilot d'innovació docent "Casos Clínics Transversals (CCTFarma)". Les activitats dutes a terme en pràctiques tutelades són accions educatives a les escoles de batxillerat i activitats d'intervenció farmacèutica en l'oficina de farmàcia. Aquestes accions pretenen implementar dins del pla docent de l'assignatura activitats d'aprenentatge per competències específiques i transversals, orientades a la prevenció del consum de risc d'alcohol en la població.

El "service learning o community engagement" és un mètode pedagògic d'aprenentatge. A través de l'experiència i un cicle d'acció i reflexió, els estudiants pretenen aconseguir l'objectiu per a la comunitat i desenvolupar les seves pròpies habilitats. Aquest mètode permet integrar el desenvolupament personal i social amb el coneixement acadèmic i cognitiu. Per assolir aquesta fita, els alumnes van desenvolupar durant els seminaris i tallers experimentals amb els tutors acadèmics una exposició del tema, tipus rol play per tal de preparar la sessió educativa a dur a terme amb els alumnes de les escoles o instituts.

Efectivament, aquesta intervenció d'Aprenentatge-Servei es va presentar a alumnes d'educació secundària d'edats compreses entre 14-17 anys en centres educatius de Catalunya.

La intervenció d'aprenentatge -servei es va dividir en tres parts, sent la primera part teòrica i visual centrada a explicar les conseqüències negatives del consum de risc d'alcohol i a exposar els consells per a evitar un consum irresponsable, mitjançant l'ús d'un llenguatge adaptat a l'edat del públic. La segona d'entreteniment mitjançant un vídeo i joc educatiu digital, preparat per a la comprensió i presa de consciència i la tercera un espai de reflexió individual i d'anàlisi de la pròpia conducta envers el consum de risc d'alcohol.

Els materials educatius van ser preparats pels alumnes d'Estades en Pràctiques Tutelades fent servir la metodologia GRISIJ (Grup de recerca consolidat sobre la intervenció socioeducativa en la infància i la joventut de la UB) (REF).

<http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/53737/1/Trabajo%20alcohol.pdf>

Durant el desenvolupament de la sessió educativa, l'objectiu principal va ser que els alumnes de les escoles i instituts compreguessin els processos d'Absorció, Distribució, Metabolisme i Excreció (ADME) de l'alcohol. Una vegada realitzada l'exposició oral es projectava un vídeo didàctic on es remarcaven els punts més importants. La segona part tenia com a objectiu ensenyar els efectes nocius a curt i llarg termini de l'alcohol. Per a això es va utilitzar una activitat didàctica d'entreteniment realitzada pels alumnes i que havia de tenir la participació dinàmica del públic assistent. En la part final es va exposar el rol del farmacèutic en la prevenció del consum de risc d'alcohol i el que podia aportar-los. Això es reforçava a través d'un díptic informatiu amb idees clau, un test AUDIT per als alumnes i enllaços d'interès <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/53737>

Els alumnes van prendre la responsabilitat d'educar a la ciutadania a través d'impartir formació educativa a un grup d'estudiants de secundària. Aquesta activitat promou que els alumnes del



Grau de Farmàcia esdevinguin agents educadors en salut que contribueixin socialment a prevenir el consum de risc d'alcohol en població jove.

En la figura 4 es mostra una de les activitats dissenyada per a que els alumnes d'institut aprenguin utilitzant mètodes de dinàmiques actives que faciliten l'assimilació dels continguts. Es pretén que els alumnes s'identifiquen amb algunes de les situacions exposades.

En la figura 4.1 apareix la part del joc que intenta ser dinàmica i atractiva posant un exemple amb el qual els alumnes puguin identificar-se (exemple: desorientació després del consum de risc) i, a continuació, en la figura 4.2 es mostra com es treballa el contingut docent explicant perquè es produeix la desorientació després del consum de risc de l'alcohol. Aquesta metodologia de formació per iguals permet abordar sense barreres ni prejudicis, un tema complex d'alta rellevància en la nostra societat i d'alt risc en la població adolescent



Figura 4

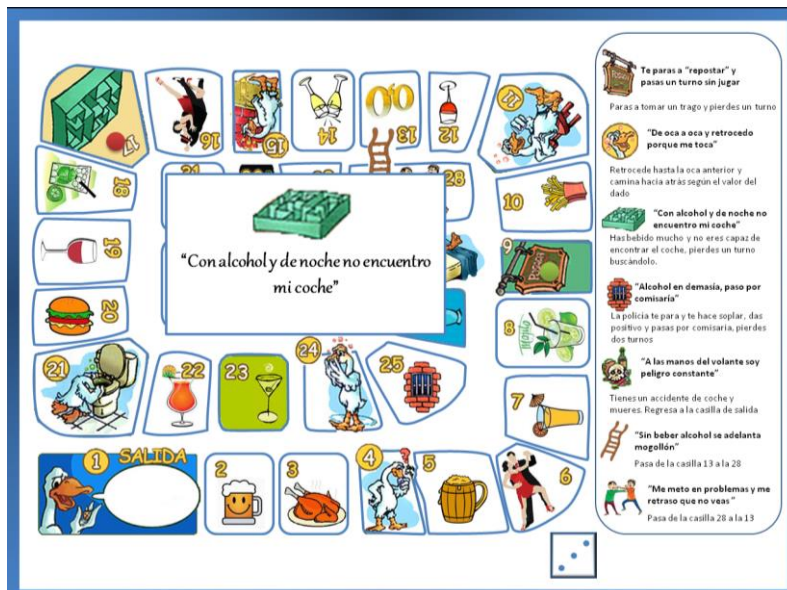


Figura 4.1




Figura 4.2

La figura 4.3 mostra el tríptic que van elaborar els alumnes del Grau de Farmàcia i varen distribuir per treballar amb els alumnes d'escoles o instituts. El tríptic contenia un test Audit per a que els alumnes de les escoles poguessin auto avaluar-se i una sèrie de consells i recursos d'informació perquè els alumnes d'escoles/instituts poguessin informar-se en profunditat una vegada acabada la sessió. Tots aquests continguts es troben disponibles en la web de farmàcia pràctica (ref: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/53737>) .

Aquesta activitat d'aprenentatge actiu ha afavorit que els alumnes del Grau de Farmàcia hagin adquirit competències específiques en educació farmacèutica i transversals en comunicació oral / escrita, treball en equip i creativitat- en una activitat orientada a l'Aprenentatge Servei. Aquesta acció formativa ha permès que més 3000 estudiants de batxillerat a Catalunya hagin rebut educació farmacèutica en la prevenció del consum de risc d'alcohol.

### ¿Cuánto beben los españoles?




España es el 6º país con mayor consumo del mundo alcohol/persona, entre el 3 y 7% de los españoles es consumidor de riesgo  
(♂ 28 cervezas/semana ♀ 17 cervezas/semana)

**Tendencia:**

- ligera bajada del consumo medio
- Incremento del consumo de la mujer
- aumento del "botellón" durante el fin de semana
- inicio a edades cada vez más tempranas

La mayoría de personas NO relacionan el alcohol con problemas de salud o accidentes (< 30%).

### Farmacéutico



- promueve hábitos de vida saludable
- accesible, cercano, persona de confianza, mantiene secreto profesional
- te informa sin juzgarte

**Frente al ALCOHOL:**

- conoce la interacción entre medicamentos y alcohol
- ayuda a detectar y prevenir el consumo de alcohol
- puede evaluar el bebedor mediante Interrogatorios sistematizados (ISCA, CAGE, AUDIT...).
- puede valorar tu actitud frente al problema
- hace seguimiento del tratamiento

### ¿Qué hacer si un amigo está borracho?

Primero diferenciamos las fases de la borrachera:


1ª Fase: Euforia y excitación (0,25-0,3g/l)  
 2ª Fase: Confusión (0,3-1,5 g/l): problemas de coordinación y cambio de personalidad  
 3ª fase: Anestesia pre-coma etílico (1,5-3g/l): confusión mental, vómitos, se duerme  
 4ª fase: Coma etílico (> 3g/l): parada cardíaco-respiratoria y peligro de muerte

Qué hacer

está consciente:	está inconsciente:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hábil y estimulable</li> <li>- Controla las constantes, (conciencia y respiración)</li> <li>- Abrígalo para que no pierda la temperatura</li> <li>- Si no se puede mover, tumbalo de lado, para evitar que se ahogue si vomita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Llama al 112 y esperar a que llegue la ambulancia</li> <li>- Abrígalo para que no pierda la temperatura</li> <li>- Si respira y tiene pulso tumbalo de lado, para evitar que se ahogue si vomita</li> <li>- Si no respira y no tiene pulso, si sabes o alguien sabe, realizarle masaje cardíaco.</li> </ul>

**SI CREES TENER UN PROBLEMA CON EL ALCOHOL, ACUDE A TU FARMACEUTICO**

### Páginas web de interés



- Teléfono Línea Verde <http://www.liniaverda.org/>
- Servicio de Orientación sobre Drogas (SOD), para adolescentes <http://www.aepb.cat/quefem/orientacioldrogas.htm>
- Fundación por un mundo sin drogas [www.noaladrogas.es](http://www.noaladrogas.es)
- Fundación ANAR <http://www.anar.org/>

Figura 4.3

[http://www.ub.edu/farmaciapractica/sites/default/files/diptico\\_alcohol.pdf](http://www.ub.edu/farmaciapractica/sites/default/files/diptico_alcohol.pdf)

La planificació de les sessions educatives es registra mitjançant el següent document que esta disponible al campus virtual de l'assignatura per a ser utilitzat per cada grup d'alumnes:

[http://www.ub.edu/farmaciapractica/sites/default/files/4.-notificacio\\_presentacio\\_treball.pdf](http://www.ub.edu/farmaciapractica/sites/default/files/4.-notificacio_presentacio_treball.pdf)



**Educació farmacèutica a la població**

<b>Títol de l'activitat formativa:</b>					
<b>Nom i cognoms dels alumnes</b>			<b>Correu electrònic</b>		
<b>Centre on s'ha impartit:</b>					
<b>Persona de contacte:</b>					
<b>Adreça:</b>					
<b>Codi postal:</b>	<b>e-mail:</b>	<b>Telèfon:</b>			
<b>UCD:</b>					
<b>Professor Associat:</b>					
<b>Data:</b>					
<b>Horari:</b>					
<b>Nº d'assistents:</b>					
<b>Nº de membres del grup:</b>					
<b>Temps d'exposició:</b>					
<b>Valoració del grau d'implicació</b>		<b>Molt</b>	<b>Bastant</b>	<b>Poc</b>	<b>Gens</b>
<b>Grau d'implicació dels assistents en la sopa de lletres</b>					
<b>Grau d'implicació dels assistents en les vinyetes de relació</b>					
<b>Com s'ha fomentat el diàleg amb els assistents?</b>					
 <b>Quines eines heu utilitzat en dissenyar i desenvolupar la sessió?</b>					
 <b>Referir tres indicadors d'aprenentatge que heu assolit amb aquesta activitat:</b>					
 <b>Comentaris</b>					

Tanmateix com a resultat de la sessió educativa cada grup d'alumnes emet el seu informe d'aprenentatge. El model es troba disponible al campus virtual de l'assignatura i al següent enllaç per a ser consultat també pels farmacèutics tutors dels centres receptors d'alumnes.

[http://www.ub.edu/farmacipractica/sites/default/files/6.informe\\_treball\\_educacio\\_farmacutica\\_tef.pdf](http://www.ub.edu/farmacipractica/sites/default/files/6.informe_treball_educacio_farmacutica_tef.pdf)

### Educació farmacèutica a la població

<b>Títol de l'activitat formativa:</b>					
<b>Nom i cognoms dels alumnes</b>		<b>Correu electrònic</b>			
<b>Centre on s'ha impartit:</b>					
<b>Persona de contacte:</b>					
<b>Adreça:</b>					
<b>Codi postal:</b>	<b>e-mail:</b>	<b>Telèfon:</b>			
<b>UCD:</b>					
<b>Professor Associat:</b>					
<b>Data:</b>					
<b>Horari:</b>					
<b>Nº d'assistents:</b>					
<b>Nº de membres del grup:</b>					
<b>Temps d'exposició:</b>					
<b>Valoració del grau d'implicació</b>		<b>Molt</b>	<b>Bastant</b>	<b>Poc</b>	<b>Gens</b>
Grau d'implicació dels assistents en la sopa de lletres					
Grau d'implicació dels assistents en les vinyetes de relació					
<b>Com s'ha fomentat el diàleg amb els assistents?</b>					
<b>Quines eines heu utilitzat en dissenyar i desenvolupar la sessió?</b>					
<b>Referir tres indicadors d'aprenentatge que heu assolit amb aquesta activitat:</b>					
<b>Comentaris</b>					

## METODOLOGIA DOCENT ORIENTADA A COMPETÈNCIES

Les competències aprovades al pla d'Estudis del Grau de Farmàcia, es varen formular d'acord amb el RD que estableix la ordenació de les titulacions universitàries oficials (RD 1393/2007); d'acord amb els documents aprovats per la Universitat de Barcelona; i d'acord amb les característiques pròpies de la formació de farmacèutic. Referent a les 8 competències transversals definides del Grau de Farmàcia, les activitats d'educació farmacèutica i d'intervencions breus a la farmàcia, permeten que els alumnes desenvolupin de forma activa aquest valor competencial que es descriu a continuació:

1.- Compromís ètic: a) Capacitat crítica i autocrítica; b) Capacitat de mostrar actituds coherents amb les concepcions ètiques deontològiques.

2.- Capacitat d'aprenentatge i responsabilitat: a) Capacitat d'anàlisi, de síntesis, de visions globals i d'aplicació dels coneixements a la pràctica; b) Capacitat de prendre decisions i d'adaptar-se a situacions noves.

3.- Treball en equip: a) Capacitat per a col·laborar amb els demes i de contribuir a un projecte comú; b) Capacitat de col·laborar en equips interdisciplinaris i en equips multiculturals.

4.- Capacitat creativa i emprenedora: a) Capacitat de formular, dissenyar i gestionar projectes; b) Capacitat de buscar e integrar nous coneixements i actituds.

6.- Capacitat comunicativa; a) Capacitat de comprendre i d'expressar-se oralment i per escrit en català, castellà i en una tercera llengua, amb domini del llenguatge especialitzat; b) Capacitat de buscar, utilitzar e integrar la informació.

7.- Desenvolupar habilitats de comunicació e informació, tant oral com escrita, per a tractar amb pacients i usuaris del centre en el que se desenvolupa l'activitat professional. Promoure la capacitat de treball i col·laboració en equips multidisciplinaris i amb altres professionals sanitaris.

8.- Reconèixer les pròpies limitacions i la necessitat de mantenir i actualitzar la competència professional, amb especial importància al auto aprenentatge de nous coneixements.

Competències desenvolupades al treball d'educació farmacèutica

Objectiu d'aprenentatge avaluable			Competència
<b>Organització de l'equip</b>	Distribució de tasques	L'equip s'ha distribuït autònomament les tasques	3(a)
<b>Planificació</b>	Planificació de la sessió educativa	Ha complert amb tots els terminis planificats	3(a)
	Notificació al campus virtual	Amb un mes d'antelació	
<b>Desenvolupament del treball i presentació</b>	Procés	Els membres de l'equip han seguit correctament les pautes	4(a)
	Format	El treball està ben organitzat, i els apartats estan ben lligats.	4(b)
	Contingut Sessió educativa	Llenguatge de la sessió molt ben estructurat i afavoreix el diàleg	7
<b>Elaboració dels materials educatius (vídeo, joc, tríptic o d'altres recursos educatius)</b>	Originalitat	El material és molt innovador i compleix amb l'objectiu definit	3(a)
	Format	El format del vídeo, tríptic, joc és excel·lent i està molt ben treballat	4(a)
	Utilitat	El material educatiu és un element de fàcil utilització	4(b)
	Adequació de l'objectiu	El material transmet amb claredat l'objectiu definit	6(a)
	Descriptiu	El missatge s'interpreta amb gran exactitud	7
	Domini del tema	Demostra un bon domini del contingut del material en l'exposició	8
<b>Opinió dels assistents Treball alcohol</b>	Enquestes	Tots els assistents han opinat en relació a la sessió rebuda	3(a)
<b>Informe Treball alcohol</b>	Grau de compromís	Tot l'equip s'ha compromès altament amb l'activitat	3(a)
			1(b)
			1(a)
	Indicadors d'aprenentatge	S'han assolit amb excel·lència	8

Competències desenvolupades a la memòria orientada a prevenció consum d'alcohol

Objectiu d'aprenentatge avaluable			Competència
Desenvolupament del quadern	Compromís	Falten lliurar més de d'una memòria. Si s'han lliurat 2 memòries al campus màxim 3 punts. Si s'ha lliurat 1 màxim 1 punt	2
	Contingut	Pobre i no es visualitza interès per deixar recollits els aprenentatges	4(b)

Les metodologies docents emprades per desenvolupar aquestes competències transversals vinculades al treball d'educació farmacèutica inclouen tant les definides per la Universitat de Barcelona com les definides al Grau de Farmàcia.

La integració d'activitats docents orientades a la prevenció del consum de risc d'alcohol contribueix a augmentar el compromís social de l'alumne del Grau de Farmàcia amb aquest problema de salut.

Totes aquests ítems els professors de l'assignatura els supervisen periòdicament als tallers experimentals per promoure l'aprenentatge progressiu dels estudiants i afavorir l'assoliment de les competències i millorar la qualificació dels alumnes. En definitiva, tots els objectius treballats capaciten els alumnes per la seva incorporació al món professional de la farmàcia i la pràctica assistencial.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Amat C, Escubedo E, March M, Simón J, Zulaica E. et al. Las competencias transversales en el Grado de Farmacia. Congreso CIDUI 2012 Barcelona
2. Cayuela T, March M. - **Diseño de una prueba piloto para la imlementación de un servicio de intervención breve sobre consumo de alcohol en farmacia comunitaria.** V Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios. SEFAC. 15,16,17 Noviembre 2012. World Trade Center. Barcelona
3. Fitzgerald, N., & Stewart, D. (2006). Drinking Interventions In Pharmacies Study (DIPS)-Development, implementation and evaluation of a pilot project to deliver interventions on alcohol issues in community pharmacies. Recuperado el 2012 de 06 de 27, de Alcohol Research UK: <http://alcoholresearchuk.org/alcohol-library/alcohol-insights/aerc-archive/>
4. Fitzgerald, N., McCaig, D. J., Watson, H., Thomson, D., & Stewart, D. C. (2008). Development, implementation and evaluation of a pilot project to deliver interventions on alcohol issues in community pharmacies. International Journal Pharmacy Practice , 17-21.

5. Fuentes Almendras M, Prat Marín M, Molina Garuz MC, March Pujol M. Capacitació dels estudiants de Farmàcia com agents educadors de la salut per a la població adulta de Catalunya. Una innovació de les assignatures Promoció de la Salut i Estadística en Pràctiques Tutelades de la Facultat de Farmàcia. PMID2012
6. McCaig, D., & Fitzgerald, N. (2011). Provision of advice on alcohol use in community pharmacy: a cross-sectional survey of pharmacists' practice, knowledge, views and confidence. *International Journal of Pharmacy Practice*, 19 , 171-178.
7. March M, Travé P. (2014) Manual d'Estadística en Pràctiques Tutelades. Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona 3ª edició. Barcelona
8. March Pujol, M; Casas Sánchez, J; Gascón-Lecha, MP; Miró Aspa, A; Oller Dolcet, H; Pla Cama, LI; Rubio Valera, M; Vía-Sosa, MA.-[Actividades educativas y de intervención farmacéutica para prevenir el consumo de riesgo de alcohol: Una experiencia en Prácticas Tuteladas de Farmacia-UB.](#)- Encuentro Europeo de Farmacia. Infarma 2015 Barcelona 24, 25, 26 marzo 2015
9. Watson, M. C., & Blenkinsopp, A. (2009). The feasibility of providing community pharmacy-based services for alcohol misuse: a literature review. *International Journal of Pharmacy Practice*, 17 , 199-205.

#### 4. Difusió dels resultats.

El grup docent Casos Clínic Transversals en Farmàcia (CCT-Farma) ha realitzat el seu projecte d'implementació del cas clínic sobre consum de risc d'alcohol en el grau de farmàcia en el marc de 3 projectes docents de l'Institut de Ciències de la Educació i ha generat diverses comunicacions a congressos i publicacions.

##### Projectes concedits

1. L'aprenentatge més enllà d'un curs acadèmic. L'avaluació continuada de la fisiopatologia en l'assignatura de toxicologia, tres semestres després. Programa de Recerca en Docència Universitària REDICE (ICE-UB). Institut de Ciències de l'Educació (ICE) - Universitat de Barcelona (UB). Número de projecte:A0801-24. Responsable: Miguel Rodamilans Perez
2. Elaboració transversal de casos clínics com a eina d'integració de coneixements dels alumnes, des de primer fins a quart curs, del grau de farmàcia. Programa de Recerca en Docència Universitària REDICE (ICE-UB). Universitat de Barcelona. 2011PID-UB/19 Durada: 2011-2012. Responsable: Trinitat Cambras Riu
3. Elaboració transversal de casos clínics com a eina d'integració de coneixements en el Grau de Farmàcia. Programa de Millora de la Qualitat Docent. Universitat de Barcelona. 2012PID-UB/117 Durada: 2012-2016. Responsable: Trinitat Cambras Riu

##### Comunicacions a congressos:

1. Cambras, T.; Baldomà, L., Campanera, JM; Canudas AM;; Franch A, Gómez-Catalan J., March MA., Martín-Venegas M., Metón I., Modamio P., Moreno JJ., Noé, V., Pubill, D.,Vazquez, M., Zulaica, E., Rodamilans, M. Alcoholisme: un cas d'abordatge multidisciplinar a la Facultat de Farmàcia VII Trobada de professorat de Ciències de la Salut, Barcelona 2013. Revista de la Fundación Educación Médica 16(Suppl 1):S68.
2. Cambras, T.; Rodamilans, M.; Mitjans, M.; Gomez-Catalan, J.; Diez-Noguera, A.; Llobet, J.M.; Moreno, J.J.; Teixido, E.; Vinardell, M.P. L'aprenentatge més enllà d'un curs acadèmic: seguiment dels coneixements adquirits pels alumnes al cap de 3 cursos. 6è Congrés Internacional de Docència Universitària i Innovació Congrés Internacional Docència Universitària e Innovació (CIDUI). Barcelona, 2010.
3. Giménez, R.; Badia J.; Baldomà L.; Baanante I.V.; Serra D.; Cambras T.; Rodamilans M. Incorporació d'un cas clínic transversal al grau de Farmàcia. Valoració de l'experiència docent en l'assignatura de Bioquímica. 7a Trobada de Professorat de Ciències de la Salut, Barcelona, 2013 (premi 'Coloma Barbé' a la millor comunicació oral). Revista de la Fundación Educación Médica 16(Suppl 1):S17.
4. Franch, A.; Castell, M.; Pérez-Cano, F.J.; Pérez-Bosque, A.; Vinardell, M.P., Planas, J.M.; Cambras, T.; Castellote, C. Promoció de l'aprenentatge integrat mitjançant casos clínics interdisciplinaris al Grau de Farmàcia. Valoració de l'aplicació a l'assignatura de Fisiologia i Fisiopatologia II. VIII Congrés Internacional de Docència Universitària i Innovació (CIDUI). Tarragona, juliol 2014.
5. Franch, A.; Castell, M.; Castellote, C.; Cambras, T.; Pérez-Cano, F.J. Diseño y aplicación de actividades derivadas de un caso clínico interdisciplinar en la asignatura "Fisiología

- y Fisiopatología II” del Grado de Farmacia. 8a Trobada de Professorat de Ciències de la Salut. Barcelona, febrer 2015. Revista de la Fundación Educación Médica 18 (supl 1): S32-S33, 2015.
6. Martín-Venegas, R; Mitjans, M; Vinardell, MP; Díez-Noguera, A; Cambras, T. Desarrollo de un caso clínico interdisciplinario al Grado de Farmacia en la asignatura de segundo curso Fisiología y Fisiopatología I. Congreso internacional de Docencia Universitaria e Innovación (CIDUI). Tarragona, 2014.
  7. Pelegrí, C.; Martín-Venegas, R.; Rodamilans, M.; Cambras, T.; Rabanal, M.; Pérez-Bosque, A.; Moreno, J.J.; Vilaplana, J.; Ferrer, R. Aplicación de un caso clínico interdisciplinario del Grado de Farmacia en la asignatura de 'Fisiología y Fisiopatología III'. Revista de la Fundación Educación Médica, 18 (supl 1): S46, 2015.
  8. Pérez-Cano FJ, Cambras T, Gómez-Catalán J, Giménez-Claudio R, Campanera JM, Muñoz-Juncosa M, i col.. Desarrollo multidisciplinar de un caso relacionado con consumo de alcohol a lo largo del Grado de Farmacia. IV Congreso Internacional de Educación Superior en Ciencias Farmacéuticas (Edusfarm), La Laguna, junio, 2012.
  9. Rodamilans M, Cambras T, Giménez R, Alegret M, Campanera JM, Gómez-Catalán J, Castell M i col. El trabajo colaborativo como herramienta de formación del profesorado. Valoración inicial del grupo de trabajo multidisciplinar CCT-FARMA. III Congreso Internacional de Nuevas Tendencias en la Formación Permanente del Profesorado. Barcelona, septiembre, 2011.
  10. Rodamilans M, Gómez-Catalán J, Piqué E, Llobet JM, A Gual, Giménez R, Cambras T, Alegret M. Campanera JM. Desarrollo de casos clínicos transversales: experiencia dinamizadora de la Unidad Docente de Toxicología de la Universidad de Barcelona. . Jornadas de Formación en Toxicología, Valencia, 2012. Rev. Toxicol. 29:3-9, 2012.
  11. Rodamilans M; Gómez-Catalán J; Piqué E; Llobet; Teixidó E; ; Boix N; Cambras T. Desarrollo de un caso clínico multidisciplinar en el grado de farmacia. Adecuación de los contenidos de la asignatura de toxicología. Revista de Toxicología XX Congreso Español de Toxicología AETOX, 30 pp:114, 2013
  12. Rodamilans, M.; Cambras, T.; Giménez, R.; Alegret, M.; Campanera, J.M.; Gómez, J.; Castell, M.; Baldoma, L.; Puvill, D.; Muñoz, M.; Díez, A.; Badia, J.; Laguna, J.C.; Franch, A.; Serra, D.; Vazquez, M.; Castellote, C.; Piqué, E.; Vinardell, P.; Vazquez, M.I.; Canudas, A.M.; Egea, M.A.; Lobet, J.M.; Mitjans, M.; Rimbau, V.; Moreno, J.J.; Perez, F.; Prat, J. El trabajo cooperativo como herramienta de formación del profesorado. Valoración inicial del grupo de trabajo multidisciplinar CCT-FARMA. III Congreso Internacional Nuevas Tendencias en la Formación Permanente del Profesorado, Barcelona, 2011.
  13. Rodamilans, M.; Cambras, T.; Gomez-Catalan, J.; Mitjans, M.; Llobet, J.M.; Moreno, J.J.; Teixido, E.; Vinardell, P.; Barenys, M.; Diez, A. Physiology and Toxicology teachers' coordination: a case study in the Faculty of Pharmacy, University of Barcelona. III International Congress on Higher Education in Pharmaceutical Sciences (EDUSFARM), Granada, 2010
  14. Rodamilans, M.; Cambras, T.; Gómez-Catalán, J.; Mitjans, M.; Llobet, J.M.; Moreno, J.J.; Teixidó, E.; Vinardell, M.P.; Barenys, M.; Diez, A. La coordinación entre profesores de fisiología y toxicología: un caso práctico en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Ars Pharmaceutica. 51 (supl2):45-52, 2010.
  15. Rodamilans, M.; Miquel de Montagut, L.; Cambras, T.; Giménez, R.; Canudas, A.; Gual, A. Casos clínicos transversales. Evaluación del consumo de riesgo de alcohol en



estudiantes universitarios de la facultad de Farmacia. V congreso internacional en educación superior en ciencias farmacéuticas. Sevilla, 2014.

**Articles:**

1. Cambras, T.; Rodamilans, M.; Mitjans, M.; Gómez-Catalán, J.; Díez-Noguera, A.; Llobet, J.M.; Moreno, J.J.; Teixidó, E.; Vinardell, M.P. L'aprenentatge més enllà d'un curs acadèmic. Seguiment dels coneixements adquirits pels alumnes tres semestres després. Acta del VI CIDUI, Nous espais de qualitat en l'educació superior. Una anàlisi comparada i de tendències, 2010. ISBN: 978-84-8458-339-4
2. Gimenez, R.; Badia, J.; Baldomà, L.; Baanante, I.V.; Serra, D.; Cambras, T.; Rodamilans, M. Incorporación de un caso clínico transversal en el Grado de Farmacia. valoración de la experiencia docente en la asignatura de Bioquímica. FEM. Revista de la Fundación Educación Médica, 16 (supl 1):558-564, 2013.
3. Franch, A.; Castell, M.; Pérez-Cano, F.J.; Pérez-Bosque, A.; Vinardell, M.P., Planas, J.M.; Cambras, T.; Castellote, C. Promoció de l'aprenentatge integrat mitjançant casos clínics interdisciplinaris al Grau de Farmàcia. Valoració de l'aplicació a l'assignatura de Fisiologia i Fisiopatologia II. Revista del CIDUI -Models flexibles de formació: una resposta a les necessitats actuals-, nº 2, 2014. ISBN: 2385-6203.
4. Miquel, L.; Rodamilans, M.; Gimenez, R.; Cambras, T.; Canudas, A.M.; Gual, A. Alcohol consumption in college students from the pharmacy faculty. Adicciones. 27:190-197, 2016.
5. Rodamilans, M.; Cambras, T.; Gimenez, R.; Alegret, M.; Campanera, J.M.; Gómez-Catalán, J.; Castell, M.; Baldomà, L.; Pubill, D.; Muñoz, M.M.; Díez-Noguera, A.; Badia, J.; Laguna, J.C.; Franch, A.; Serra, D.; Vázquez, M.; Castellote, C.; Piqué, E.; Vinardell, P.; Vázquez, M.I.; Canudas, A.M.; Egea, M.A.; Llobet, J.M.; Mitjans, M.; Rimbau, V.; Moreno, J.J.; Pérez, J.; Prat, J. El trabajo colaborativo como herramienta de formación del profesorado. Valoración inicial del grupo de trabajo multidisciplinar CCT-FARMA. Actas del III Congreso Internacional 'Nuevas tendencias en la Formación Permanente del Profesorado. Institut de Ciències de l'Educació, UB, 2012.pp:415-425. ISBN: 9978-84-6955-4111
6. Rodamilans, M.; Cambras, T.; Gómez-Catalán, J.; Mitjans, M.; Llobet, J.M.; Moreno, J.J.; Teixidó, E.; Vinardell, M.P.; Barenys, M.; Díez, A. La coordinación entre profesores de fisiología y toxicología: un caso práctico en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Ars Pharmaceutica, 51:45-52, 2010.
7. Rodamilans, M.; Gómez-Catalán, J.; Piqué, E.; Llobet, J.M.; Gual, A.; Giménez, R.; Cambras, T.; Alegret, M.; Campanera, J.M. Desarrollo de casos clínicos transversales: Experiencia dinamizadora de la Unidad Docente de Toxicología de la Universidad de Barcelona. Revista de Toxicología 29:141-146, 2012

