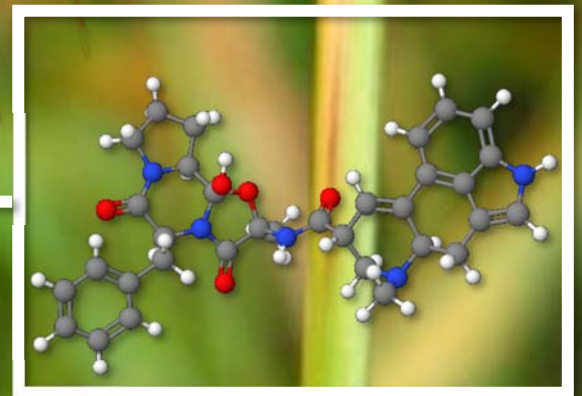


EL FOC GENERADOR DE FÀRMACS

Visió científica actual de l'ergotisme prenent
com a referència un antic hospital de Cervera



Portada: El foc generador de fàrmacs

Fotomuntatge amb diverses fotografies:

1. Pintura *El aquelarre* [31]
2. Estructura química tridimensional de l'ergotamina [Edició pròpia a partir de MolView]
3. Pintura *The temptation of Saint Anthony* [32]
4. Església de Sant Antoni [Font pròpia]
5. Dibuix d'ergotisme avançat amb gangrena [2]
6. Foc [5]
7. Sègol contaminat [27]

Imatge de la capçalera [43]



ÍNDEX

1. Introducció.....	4
2. Objectius	5
3. El <i>Foc Sagrat</i>	6
3.1. El <i>Foc Sagrat</i> a Cervera. Fundació d'un hospital Antonià.....	6
3.2. La relació del <i>Foc Sagrat</i> amb un fong.....	8
4. Síntomes de l'ergotisme i tractaments que rebien els malalts als hospitals Antonians	9
5. Quines possibles raons van portar a fundar l'hospital de Cervera?	12
6. Hi ha relació entre els efectes de la banya de sègol i la bruixeria?.....	15
7. El paràsit i l'hoste	16
7.1. El paràsit: la banya de sègol.....	16
7.1.1. Taxonomia de <i>Claviceps purpurea</i>	16
7.1.2. Cicle biològic de <i>Claviceps purpurea</i>	16
7.2. L'hoste: el sègol	19
7.2.1. Taxonomia del sègol (<i>Secale cereale</i>)	19
7.2.2. Història del sègol.....	19
7.2.3. Característiques del sègol	20
8. Els alcaloides. El component químic causant	21
8.1. L'ergotamina. Fórmula i propietats fisicoquímiques.....	22
9. Efectes de l'ergotamina sobre el sistema nerviós.....	24
10. Principals medicaments i drogues que són parents de l'ergotamina	28
10.1. La dietilamida de l'àcid lisèrgic	29
11. Cultiu de <i>Claviceps purpurea</i> i importància farmacològica actual dels seus alcaloides	31
12. Altres tractaments contra la migranya.....	33
13. Part pràctica.....	35
13.1. Experiment a la Universitat de Barcelona	35
13.2. Impressió 3D	35
13.3. Entrevistes a persones amb migranya.....	38
14. Conclusions.....	41
15. Referències	45
16. Annexos	50
Annex I: Estructures de les catecolamines i la serotonina mostrant la part comuna amb l'ergotamina, marcada en verd.	50
Annex II: Prospecte del fàrmac PanErgot.....	52
Annex III: Alcaloides de <i>Claviceps purpurea</i> comercialment importants i les seves aplicacions terapèutiques	53
Annex IV: Procediment complet de l'experiment.....	54
Annex V: Entrevistes sobre la migranya	64



ÍNDEX DE FIGURES

ÍNDEX D'IMATGES

Imatge 1. Mapa del segle XVIII. [F. Soriano, 1742, Arxiu Comarcal de la Segarra].....	6
Imatge 2. Església de Sant Antoni. [Font pròpia].....	7
Imatge 3. Arrel de mandràgora. [22]	10
Imatge 4. <i>Papaver somniferum</i> , la planta d'on s'extreu l'opi. [40]	10
Imatge 5. Sègol contaminat per <i>Claviceps purpurea</i> a Suïssa. [42]	16
Imatge 6. Cicle de <i>Claviceps purpurea</i> . [19]	18
Imatge 7. Camp de sègol sense parasitar pel fong. [69]	19
Imatge 8. Fórmula química desenvolupada de l'ergotamina amb les seves parts. [Edició pròpia a partir de MolView]	23
Imatge 9. Fórmula química de l'ergotamina amb el carboni asimètric destacat en verd. [Edició pròpia a partir de MolView]	23
Imatge 10. Fórmula química desenvolupada de l'ergotamina. [Edició pròpia a partir de MolView]	24
Imatge 11. Fórmula química desenvolupada de la noradrenalina. [Edició pròpia a partir de MolView]	24
Imatge 12. Representació de la sinapsi. [48]	25
Imatge 13. Fenomen de Dale. [59].....	26
Imatge 14. Mecanisme d'interacció de l'ergotamina amb els receptors α_1 i origen de la contracció de la cèl·lula muscular. [36]	26
Imatge 15. Caixa del fàrmac Hemicraneal. [54]	28
Imatge 16. Caixa del fàrmac Cafergot. [20].....	28
Imatge 17. Formes i colors calidoscòpics. [25]	29
Imatge 18. Fórmula química de la dietilamida de l'àcid lisèrgic (LSD). [Edició pròpia a partir de MolView]	29
Imatge 19. Fórmula química de l'àcid lisèrgic. [Edició pròpia a partir de MolView]	29
Imatge 20. Caixa de PanErgot injectable. [53].....	31
Imatge 21. Caixa de PanErgot via oral. [53]	31
Imatge 22. Representació d'una aura visual en un atac de migranya. [50].....	33
Imatge 23. Fórmula química de la triptamina. [Edició pròpia a partir de MolView]	34
Imatge 24. Estructura tridimensional de la noradrenalina. [Edició pròpia a partir de MolView]	36
Imatge 25. Disseny d'un àtom d'hidrogen amb l'aplicació FreeCAD. [Font pròpia].....	36
Imatge 26. Procés de muntatge de l'ergotamina tridimensional. [Font pròpia].....	37
Imatge 27. Model 3D de noradrenalina. [Font pròpia].....	37
Imatge 28. Model 3D d'ergotamina. [Font pròpia].....	37
Imatge 29. Estructura química de la serotonina. [Edició pròpia a partir de MolView] ..	50
Imatge 30. Estructura química de l'ergotamina. [Edició pròpia a partir de MolView]..	50



Imatge 31. Estructura química de la dopamina. [Edició pròpia a partir de MolView] ..	50
Imatge 32. Estructura química de l'ergotamina [Edició pròpia a partir de MolView] ...	50
Imatge 33. Estructura química de l'adrenalina. [Edició pròpia a partir de MolView] ...	51
Imatge 34. Estructura química de l'ergotamina. [Edició pròpia a partir de MolView]..	51
Imatge 35. Prospecte del fàrmac PanErgot. [63]	52
Imatge 36. Gel preparat per l'electroforesi. [Font pròpia]	56
Imatge 37. Eppendorfs a la centrífuga. [Font pròpia]	57
Imatge 38. Posició dels pous en els gels. [Font pròpia]	58
Imatge 39. Electroforesi en curs. [Font pròpia]	59
Imatge 40. Ordre dels components per a la transferència. [65].....	59
Imatge 41. Casset amb els components apilats. [Font pròpia].....	60
Imatge 42. Cubeta a punt per fer la transferència. [Font pròpia]	60
Imatge 43. Membranes tenyides amb vermell Ponceau. [Font pròpia]	60
Imatge 44. Seqüència de la immunodetecció. [65]	61
Imatge 45. Estructura d'un anticòs. [6].....	62
Imatge 46. Unió dels anticòs primari i secundari, l'antigen i l'HRP. [58].....	63
Imatge 47. Resultats de la immunodetecció. [Font pròpia]	63

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1. Clima de la península Ibèrica durant els segles XII i XIII. [9].....	13
Taula 2. Principals alcaloides de la banya de sègol. [38]	53
Taula 3. Posició de les mostres en l'electroforesi. [Font pròpia].....	58

ÍNDEX DE GRÀFICS

Gràfic 1. Medicaments utilitzats actualment. [Font pròpia].....	39
Gràfic 2. Medicaments utilitzats en el passat. [Font pròpia]	39



1. INTRODUCCIÓ

Un dia, vam descobrir que el lloc que ocupa l'actual església de Sant Antoni va formar part, en el seu moment, d'una casa-hospital que tractava els afectats d'una malaltia gairebé desconeguda actualment, tradicionalment anomenada *Foc de Sant Antoni* o *Foc Sagrat*. Moguts per la curiositat, vam investigar-ho i vam assabentar-nos que havia estat dirigida per l'orde dels Antonians, i també que el de Cervera va ser el primer hospital de la Corona Catalanoaragonesa dedicat a curar aquesta malaltia, fundat l'any 1215.

Ens vam preguntar què provocava aquesta malaltia. Quins eren els seus símptomes? Per què afectava tanta gent alhora? Era contagiosa? Com tractaven als pacients i quins mètodes curatius utilitzaven? Per què es va escollir Cervera com a seu d'aquest hospital?

Després d'una primera recerca de les qüestions anteriors, ens va engrescar encara més precisar de la manera més científica possible les causes dels símptomes que provoca la malaltia, i hem descobert que aquests són ocasionats per la interacció de substàncies químiques que es troben en la natura amb el funcionament del sistema nerviós i del sistema circulatori.

Ens ha sobtat molt la complexitat del cicle de vida de l'organisme que provoca la malaltia. Qui ens havia de dir que unes substàncies químiques tòxiques responsables del patiment de tantes persones havien de servir com a medicament per a remeiar malalties com la migranya, o bé per facilitar els parts? Fins i tot resulta que d'un d'aquests compostos se'n va derivar una famosa droga que va regnar als anys del moviment *hippie*. Ha estat colpidor, també, assabentar-nos que es condemnés a mort per bruixeria gent afectada per símptomes d'una variant d'aquesta malaltia.

Ens ha fet molta il·lusió poder experimentar al laboratori de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona amb certs aspectes relacionats amb la naturalesa d'aquests principis actius, així com dissenyar i muntar l'estructura química tridimensional de dues de les molècules més rellevants, per tal de veure l'estreta relació i poder entendre com estructures químiques semblants fan efectes similars sobre l'organisme. El fet de tenir companys que pateixen migranya ens ha fet interessar pels tipus de tractaments que reben i l'opinió que en tenen d'aquests. Per altra banda, també vam voler informar-nos de primera mà dels criteris seguits pels professionals de la salut que recepten aquests fàrmacs.



2. OBJECTIUS

1. Investigar les possibles raons que van portar a l'orde dels Antonians a fundar l'hospital de Sant Antoni a Cervera.
2. Descriure els símptomes i les afectacions que provocava a les persones el *Foc de Sant Antoni*.
3. Esbrinar quins tractaments i cures es feien en aquests tipus d'hospitals.
4. Explicar les característiques i la biologia de l'organisme causant, tot indicant quin és el principal component químic responsable.
5. Relacionar, des del punt de vista bioquímic i fisiològic, l'acció de la substància responsable amb els símptomes de la malaltia.
6. Valorar la importància de l'organisme causant de la malaltia en la indústria farmacèutica actual, especialment en pacients que reben tractaments amb medicaments antimigranyosos.
7. Realitzar experiments científics al laboratori i dissenyar i construir models mitjançant les TIC (Tecnologies de la Informació i la Comunicació) per tal de complementar i copsar millor els objectius anteriors.



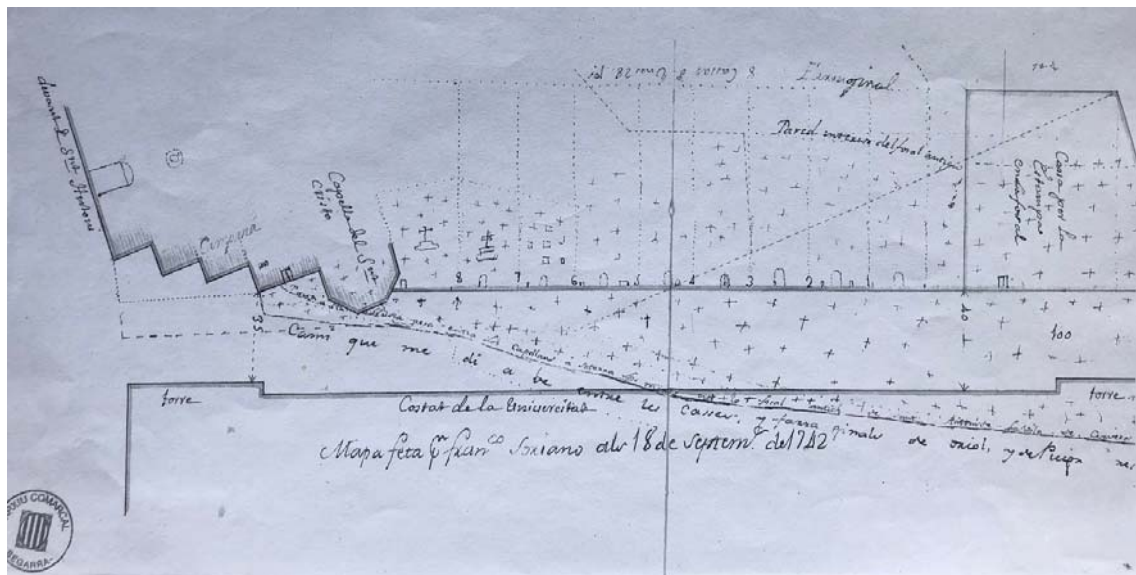
3. EL FOC SAGRAT [33] [16] [52] [56]

Fins a l'Edat Mitjana no es documenten per primer cop les epidèmies de *Foc Sagrat*, tot i que hi ha indicis que permeten suposar que la malaltia i el seu causant ja eren presents des de la Prehistòria, concretament des de l'etapa neolítica. És a l'Edat Mitjana quan es diferencien per primera vegada els dos vessants que té l'afecció: el gangrenós i el convulsiu.

La primera menció d'epidèmia del tipus gangrenós té lloc l'any 857 a Alemanya, mentre que la convulsiva es localitza a França, concretament a l'antiga regió d'Aquitània, l'any 945. En aquest últim cas, aproximadament la meitat de la població va ser víctima de la malaltia: unes 20.000 persones. A partir de finals del segle XI, només destaquen els tractaments duts a terme pels Antonians, que van aconseguir reduir notablement el nombre de víctimes.

3.1. El *Foc Sagrat* a Cervera. Fundació d'un hospital Antonià [3] [21] [28] [45] [47] [66]

Més de dos segles després d'aquests primers casos documentats, l'any 1215, es va establir a Cervera el primer hospital de la Corona Catalanoaragonesa per combatre aquesta malaltia. Hi ha indicis que permeten suposar que l'hospital estava enganxat a l'actual església de Sant Antoni, tot i que els únics dos vestigis restants són l'església en si i el claustre, del qual només es veuen els arcs, ja que ha estat cegat pels edificis del costat.



Imatge 1. Mapa del segle XVIII on es pot veure l'edifici de la Universitat de Cervera, al marge inferior i, a la part esquerra, l'església de Sant Antoni. Segurament, l'església i la seva part dreta, on es veuen les creus, era l'espai ocupat per l'antic hospital-convent antonià. [F. Soriano, 1742, Arxiu Comarcal de la Segarra]



Imatge 2. Part de l'Església de Sant Antoni on es pot veure, a la part central de la imatge, un arc que té a la base una columna, elements que formaven part del claustre de l'antic convent-hospital. A l'esquerra hi ha la figura de Sant Antoni Abat. [Font pròpia]

Els motius que van portar a l'orde Antonià a establir-se en primer lloc a Cervera són incerts, però hi ha constància que els reis de l'època utilitzaven aquests edificis com a establiment quan passaven per la vila. En l'apartat 5 s'exposaran les diferents raons que podien haver portat els Antonians a fundar aquest hospital.

L'església, casa i hospital, ja construïda, va ser donada a l'orde dels Antonians, que es dedicava a combatre el *Foc Sagrat*. Aquesta comunitat religiosa, havia estat fundada poc més d'un segle abans, l'any 1093, davant l'evidència de la necessitat de tractar els afectats. El fundador va ser el francès Gaston de Vienne, que després de la curació del seu fill Guérin, un cavaller que havia patit el *Foc Sagrat*, va complir el vot que havia fet a Sant Antoni Abat i va crear l'orde religiós dels Antonians. A partir d'aquell moment, Sant Antoni va ser considerat el guaridor de la malaltia i l'orde es va anar estenent fins a arribar a la península Ibèrica.

L'objectiu principal d'aquests religiosos era reduir el nombre de víctimes de l'esmentada malaltia, fet que van assolir considerablement, mitjançant cures i tractaments que mencionarem més endavant. La característica més notable dels Antonians era el porc, un animal de vital importància per aquest orde. Els porcs de Sant Antoni voltaven lliurement per les poblacions on s'establien, gaudint així d'una bona nutrició, i per tant representaven una bona font d'aliment per als Antonians, que també incorporaven en la dieta dels seus pacients. A més a més, els productes derivats del porc eren també utilitzats en algunes de les cures. L'altre tret característic dels Antonians, era que



penjaven els membres amputats a l'entrada dels seus hospitals, atès que l'amputació era un dels tractaments més freqüents.

Els Antonians van seguir tractant la malaltia amb un èxit considerable, i en períodes en què no era tan freqüent, es dedicaven a la cura d'altres epidèmies importants, com la pesta, la lepra i d'altres.

A Cervera, es va considerar que l'hospital havia perdut la seva funció l'any 1401, així que els Antonians que encara hi residien van traslladar-se a Barcelona, emportant-se allà les seves relíquies, fet que va provocar una reacció violenta per part dels cerverins, que no va finalitzar fins a l'extinció d'aquest orde al segle XVIII. Les pertinences que restaven a Cervera van passar a pertànyer a un altre hospital cerverí, el de Castelltort. Tot i les intenses cures dels Antonians durant el seu llarg període d'activitat, el *Foc Sagrat* va ser la causa de la mort d'un gran nombre de persones.

3.2. La relació del *Foc Sagrat* amb un fong

L'any 1670, Thuillier, un metge francès, va ser el primer que va relacionar aquesta afecció amb el consum de l'*ergot*, el nom que rep en francès el fong *Claviceps purpurea*, o banya de sègol, atès que va observar que els anys que hi havia més sègol contaminat la incidència del *Foc Sagrat* era major. Fins i tot va experimentar amb animals: quan menjaven molta quantitat d'aquest fong, els podia arribar a provocar la mort. És a partir d'aquests fets que es comença a utilitzar el nom *ergotisme* per a referir-se a aquesta malaltia.

Tot i això, hi van seguir havent epidèmies greus fins al segle XIX, a partir del qual van convertir-se en casos aïllats. L'últim episodi d'ergotisme convulsiu va donar-se a l'Índia el 1975, afectant un total de 78 persones, mentre que el darrer cas de la varietat gangrenosa va tenir lloc a Etiòpia (anys 1977-78), amb 140 malalts.

Avui en dia, se sap que el principal responsable d'aquesta malaltia és l'ergotamina, una substància química que es troba a la banya de sègol. Per aquest motiu, actualment, els brots d'ergotisme són molt poc freqüents, gràcies a l'estrict control alimentari, i tenen a veure majoritàriament amb la intoxicació provocada per aquest principi actiu present en alguns medicaments, com per exemple, els que es fan anar contra la migranya.



4. SÍMPTOMES DE L'ERGOTISME I TRACTAMENTS QUE REBIEN ELS MALALTS ALS HOSPITALS ANTONIANS [22] [49] [57] [66]

Els símptomes de l'ergotisme permeten diferenciar les dues variants de la patologia: la convulsiva i la gangrenosa. Sembla que a Catalunya predominava la darrera, mentre que la primera era més freqüent en zones del nord d'Europa, tot i que hi havia casos en què els dos vessants es manifestaven alhora. Els dos tipus compartien la fase inicial, que es caracteritzava per un període de malestar general en el qual es produïen calfreds i es sentia dolor a les extremitats, a més de problemes gastrointestinals. A mesura que la malaltia s'anava desenvolupant, els símptomes es diferenciaven de manera evident.

La variant convulsiva presentava mals de cap i sensació de cansament, acompanyats a vegades per diarrea. Més endavant, els membres dels afectats s'entumien, sentint també punxades o altres sensacions, com per exemple, la de notar formigues sota la pell. També es podien produir flexions involuntàries de les extremitats, i un descontrol dolorós dels músculs facials en forma de tremolor. Les víctimes podien patir canvis sobtats d'humor, com també visió doble i al·lucinacions. Podien quedar afectats els ulls del malalt, fins i tot si arribava a curar-se després d'aquests primers símptomes. Els efectes més tardans eren espasmes, deliris, atacs epilèptics i la possible entrada en coma. Aquesta variant del *Foc de Sant Antoni* s'ha arribat a relacionar amb fets que en aquell moment es consideraven sobrenaturals, com ara la bruixeria o la denominada *Malaltia del Ball*.

La forma gangrenosa, en canvi, s'identificava, com el seu nom indica, per l'aparició de gangrena, que anava generalment acompanyada per fatiga, inflor i dolor violent en les extremitats, semblant al causat per cremades; d'aquí el nom de *Foc Sagrat* o *Foc de Sant Antoni*. La sensació de calor i fred en les extremitats s'alternava en les víctimes, i a més a més, també es notava l'absència de pols arterial en la zona afectada. Més endavant, els dolors desapareixien i els membres s'entumien i s'ennegrien, fins al punt de despendre's sense provocar hemorràgies ni dolor. A vegades el cicle de la malaltia s'accelerava i els membres es desprenien quan encara no estaven del tot entumits, provocant una petita hemorràgia. Malgrat tractar-se generalment de gangrena seca, en alguns casos es podien produir infeccions bacterianes en el teixit afectat i, llavors, aquesta es transformava en humida, d'evolució més ràpida i encara més greu.

Els Antonians atenien els seus pacients mitjançant diverses teràpies adequades als seus coneixements medicinals. A més a més del tractament escollit, garantien una bona alimentació, lliure de sègol, al malalt. El procés de curació començava amb el diagnòstic del pacient, a partir del qual es determinava el tractament a seguir.

Els més freqüents consistien a complementar la dieta del pacient amb beuratges i aliments amb suposades qualitats curatives: el considerat vertader antídoto era el *Sant Vi*, fet a partir de raïm cultivat pel mateix orde, al qual s'afegien relíquies del Sant



fermentades en alcohol. A part, per reforçar el seu poder curatiu, s'hi afegia mandràgora, una planta amb qualitats anestèsiques associada a la màgia. Un altre remei utilitzat era una beguda coneguda com a *aigua de Sant Antoni*, que era inicialment distribuïda gratuïtament i que va acabar sent venuda pels Antonians. Cal destacar també els *pans de Sant Antoni*, elaborats amb farina sense sègol. Un altre dels elements usats era la mantega de porc (llard), obtinguda dels porcs que posseïa l'orde, i amb la qual s'untaven les parts afectades dels malalts; per tant usada només en el tipus gangrenós. Es creia que tenia propietats miraculoses.

En casos en què una intervenció quirúrgica fos necessària, s'utilitzava una esponja soporífera per alleujar el dolor del pacient. Aquesta, estava impregnada amb mandràgora, opi i d'altres plantes medicinals. Aquestes operacions només podien ser practicades per experts contractats pels Antonians, ja que els religiosos no podien dur-les a terme per llei des del 1130.



La mandràgora (*Mandragora autumnalis*), com hem mencionat anteriorment, és una planta medicinal de gran importància. Sempre s'ha considerat una planta de poders curatius, i era utilitzada per les suposades bruixes (curanderes), sobretot a Europa. És altament tòxica i, de fet, pot arribar a provocar la mort per ingerir-la directament.

Pertany a la família de les Solanàcies, i les seves propietats medicinals estan vinculades amb l'anestesiologia. S'utilitza per calmar dolors, i anul·la parcialment la migranya. Una de les seves característiques destacables és la semblança de les seves arrels amb la figura humana.

Imatge 3. Arrel de mandràgora. [22]

L'opi és una substància que s'obté del cascall (*Papaver somniferum*), un tipus de rosella. Conté diversos alcaloides com la morfina o la codeïna, que li donen propietats analgèsiques i fan que provoqui sensació d'alegria. L'opi és una droga altament addictiva que pot arribar a causar nàusees i depressió en cas de deixar de prendre-la quan se n'és dependent. A més, es genera tolerància a la substància molt ràpidament i s'han d'anar augmentant les dosis per tal d'obtenir el mateix efecte d'eufòria.



Imatge 4. *Papaver somniferum*, la planta d'on s'extreu l'opi. [40]



Una cura alternativa consistia a dirigir guspies a les erupcions mentre es recitava una pregària diversos cops al dia durant un determinat temps. Dins dels mètodes més supersticiosos i excloent la fe catòlica, en ressalta la iconoteràpia, pràctica en la qual es contemplaven pintures i obres artístiques de Sant Antoni per tal de curar i extingir la malaltia.



5. QUINES POSSIBLES RAONS VAN PORTAR A FUNDAR L'HOSPITAL DE CERVERA? [9] [10] [11] [60] [66]

En el règim feudal de l'Edat Mitjana la fam i les pestilències eren prou freqüents i sovint eren incrementades pels desgavells climatològics (sequeres perllongades, pedregades o bé pluges massa persistents) que afectaven la producció del blat i d'altres cereals. Verdés (1998) documenta molt bé la carestia del blat que va afectar Cervera durant els anys 1374-1376, parla de com la sequera perllongada combinada amb l'especulació cerealística va portar la fam i les malalties a molts habitants d'aquesta localitat. Fins i tot, les autoritats de Cervera van haver d'importar cereals de Flandes, una bona part dels quals se'ls van fer malbé en els magatzems i el mateix rei Pere el Cerimoniós ordenà barrejar-los amb blat del país, per tal d'apaivagar el mal gust del pa. És possible que aquest blat procedent d'un lloc tan humit com Flandes pogués contenir sègol parasitat, i entre les pestilències esmentades hi podia haver hagut casos d'ergotisme, que hauria tractat també l'hospital de Cervera.

Altres situacions de fam es donaven quan la climatologia passava a l'altre extrem i, per l'excés de pluges, molta part de la collita de blat es podia als camps. En aquestes condicions de forta humitat, atès que el sègol era molt utilitzat per fer pa i donada l'escassetat d'aliment, el fong paràsit, visible a ull nu, no era descartat a l'hora de moldre el sègol, sent ingerit així per gran part de la població, sobretot per la classe baixa, ja que els productes que contenien aquest cereal eren considerats de poca qualitat.

Certament, la humitat és un factor climatològic vital pel creixement del fong, sense el qual no és capaç de proliferar. També és necessari un canvi de temperatura notable entre les estacions, en concret, un hivern fred que permeti als esclerocis germinar. L'estudi de Candela *et al.* (2001) ens pot ajudar a esbrinar les condicions climatològiques d'aquella època. Aquesta investigació es basa en mètodes rigorosos que consisteixen en l'anàlisi dendrocronològic de més de 1000 arbres d'espècies longeves, és a dir, l'estudi del gruix dels seus anells de creixement, les característiques dels quals estan relacionades amb les condicions de temperatura i precipitacions en què l'arbre ha crescut.

En la taula següent, observem les dades de temperatura i pluja entre els anys 1100 i 1300 per dècades. Els resultats s'han expressat en percentatges fred-calor i pluja-sequera. Tot i que aquest estudi s'ha fet a les zones centre i sud d'Espanya, el podem considerar, perquè, per exemple, la zona de Madrid presenta un clima mediterrani continental molt semblant al de Cervera. Així doncs, aquest estudi demostra que l'inici del segle XIII (vegeu dècades 1201-10, 1211-20 de la taula 1) va ser més aviat fred i plujós, cosa que indica un possible augment de *Claviceps purpurea* al cereal i, per tant, d'ergotisme. Un increment del nombre víctimes explicaria que els Antonians veiessin convenient fundar un hospital a Cervera l'any 1215, encara que fins llavors la malaltia fos més present en regions del nord i centre d'Europa.



Dècada	Pluja (%)	Sequera (%)	Calor (%)	Fred (%)
1101-10	52,4	47,6	49,8	50,2
1111-20	49,6	50,4	40,0	60,0
1121-30	52,5	47,5	40,5	59,5
1131-40	42,6	57,4	58,7	41,3
1141-50	55,6	44,4	40,5	59,5
1151-60	53,1	46,9	39,8	60,2
1161-70	53,2	46,8	53,6	46,4
1171-80	50,7	49,3	63,5	36,5
1181-90	48,3	51,7	50,7	49,3
1191-00	45,8	54,2	58,6	41,4
1201-10	58,5	41,5	49,2	50,8
1211-20	55,1	44,9	39,9	60,9
1221-30	49,1	50,9	56,5	43,5
1231-40	49,6	50,4	60,1	39,9
1241-50	49,3	50,7	41,2	58,8
1251-60	49,1	50,9	56,6	43,4
1261-70	54,6	45,4	58,0	42,0
1271-80	45,2	54,8	42,8	57,2
1281-90	46,1	53,9	41,1	58,9
1291-00	52,2	47,8	46,7	53,3

Taula 1. Clima de la península Ibèrica durant els segles XII i XIII. [9]

Una altra possible raó que hauria possibilitat la fundació de l'hospital es fonamenta en el fet que el Camí de Sant Jaume passa per Cervera i que el primer hospital hispànic que es creà l'any 1146 a Castrojeriz (Burgos), tenia la missió d'atendre els peregrins malalts que feien aquest Camí. Donada l'elevada incidència de l'ergotisme a França i a alguns



països centreeuropeus, és prou versemblant que entre els peregrins procedents d'aquests indrets hi hagués un nombre considerable de malalts d'aquesta afecció i, per tant, fos necessari crear el de Cervera per tal de reforçar-ne l'atenció.



6. HI HA RELACIÓ ENTRE ELS EFECTES DE LA BANYA DE SÈGOL I LA BRUIXERIA? [12] [30] [34] [38] [46] [56]

L'ergotisme i els seus efectes han estat relacionats amb el cas de bruixeria a Salem, Massachusetts, a finals del segle XVII. Aquesta ciutat, com moltes altres de l'època, cultivava el sègol. L'any 1692, els judicis contra dones acusades de bruixeria van augmentar de sobte. Totes les dones jutjades tenien en comú diversos símptomes associats amb l'ergotisme convulsiu, alguns d'aquests eren: al·lucinacions, nàusees, convulsions, sensació de formigueig a la pell, psicosi i deliris. Algunes d'elles presentaven, a més a més, gangrena. Per tant, seguint aquesta teoria, aquestes dones mai van estar embruixades, sinó que estaven contaminades amb *Claviceps purpurea*. Aquesta hipòtesi també és sostinguda amb l'estat climatològic d'aquella temporada, que va ser molt humida, creant un ambient idoni per la proliferació del fong.

Cervera també té molt renom pels casos de bruixeria, el més famós dels quals és el d'una dona anomenada Magdalena, que, l'any 1617, va ser condemnada a ser torturada i, posteriorment, a mort. Les epidèmies de *Foc Sagrat* implicaven l'aparició de molta gent malalta, amb gangrenes i/o bé estats de deliri i convulsions, i també augmentaven els casos d'avortaments entre les dones embarassades. Per tant, era fàcil culpar al dimoni de tots aquests mals i engegar la caça de bruixes. A principis del segle XV, es van prendre mesures contra la bruixeria a tot Catalunya. Tot i que els incidents eren falsos, ja que es tractaven només d'acusacions populars sense fonament, existeix la possibilitat que aquelles persones acusades que mostraven comportaments associats a la bruixeria, fossin, en realitat, víctimes de l'ergotisme convulsiu. Aquesta teoria podria ser recolzada pel fet que, dels segles XIV al XIX, hi va haver un període anomenat la petita edat glacial. Malgrat que aquest fenomen no es coneix suficientment, sembla que, a part d'una baixada de les temperatures considerable, també va implicar un augment de la pluviositat i una irregularitat climàtica important.



7. EL PARÀSIT I L'HOSTE

La banya de sègol, un fong que parasita i s'alimenta principalment d'aquest cereal, conté la substància causant de l'ergotisme i, per tant, pot provocar la malaltia si és ingerit en grans quantitats, com era el cas de la classe baixa. Actualment, és extremadament rar a Catalunya, però sí que segueix infectant sègol a zones més humides com Galícia o el nord d'Europa. Tanmateix, els cereals estan subjectes a estrictes controls alimentaris per evitar la intoxicació que la banya de sègol podria provocar.



Imatge 5. Sègol contaminat per *Claviceps purpurea* a Suïssa. [42]

7.1. El paràsit: la banya de sègol [55]

7.1.1. Taxonomia de *Claviceps purpurea* [7]

DOMINI *Eukarya*

REGNE *Fungi*

SUBREGNE *Dikarya*

FÍLUM *Ascomycota*

CLASSE *Sordaryomycetes*

SUBCLASSE *Hypocreomycetidae*

ORDRE *Hypocreals*

FAMÍLIA *Clavicipitaceae*

GÈNERE *Claviceps*

ESPÈCIE *Claviceps purpurea*

7.1.2. Cicle biològic de *Claviceps purpurea* [19]

El cicle biològic d'aquest fong paràsit (vegeu imatge 6), molt complex, és, en primer lloc, trigenètic perquè s'hi alternen tres generacions: un gametòfit i dos esporòfits (I i II). També, és de tipus heteromorf, atès que aquestes generacions o individus no



s'assemblen gens entre si. Al mateix temps, es correspon amb un cicle diplohaplofàsic, perquè hi alternen fases nuclears haploides i diploides, prou sincronitzades amb les generacions.

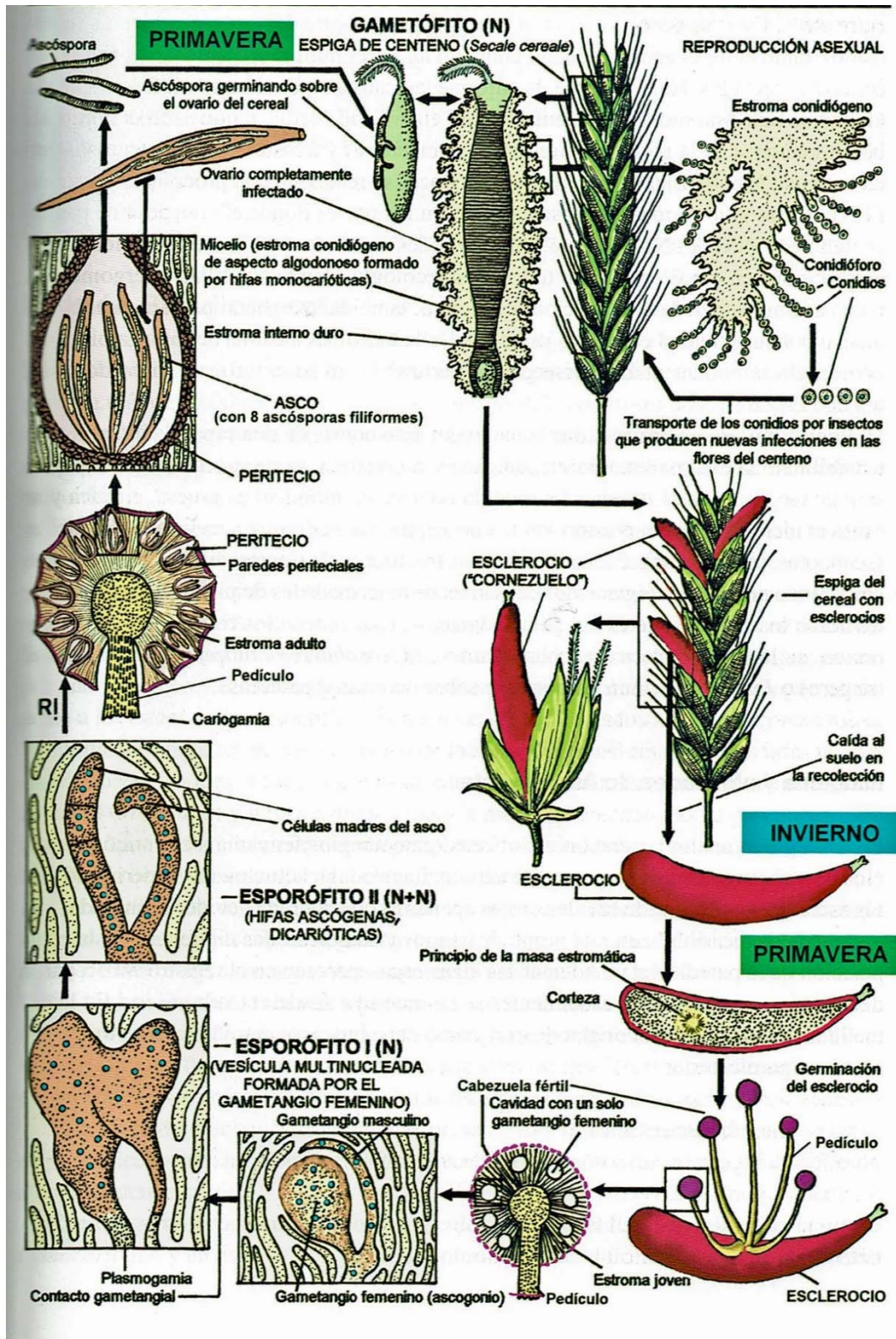
D'aquesta manera, el gametòfit que ocupa la major part del cicle, sempre és haploide en tots els seus diferents estadis (nuclis amb n cromosomes); en canvi l'espòrit I, una estructura molt reduïda, està format per unes vesícules originades per la fusió de gametangis masculins i femenins, dins de les quals s'hi troben els nuclis de diferent sexe sense fusionar ($n + n$). L'espòrit II que deriva de l'I, compren les hifes ascògenes dicariòtiques (que vol dir que en una mateixa cèl·lula hi ha dos nuclis: nucli femení $n +$ nucli masculí n), les quals acaben fent la cariogàmia (unió d'aquests nuclis). Cadascun d'aquests nuclis fusionats representen els zigots ($2n$) que donaran lloc les cèl·lules mare de l'asc, tot seguit els seus nuclis diploides experimentaran una meiosi que originarà 4 cèl·lules n , les quals, després d'efectuar una divisió mitòtica donaran lloc a les vuit ascòspores que formen cada asc.

Els asc s'agrupen en unes estructures (ascomes) que en tenir la forma d'ampolla, reben el nom de peritecis, el conjunt dels quals forma uns esporocarps esfèrics. Per tant, es tracta d'una meiosi de tipus esporogènic que origina espores sexuals (meiòspores) filiformes que en geminar donaran lloc, per mitosi, al gametòfit. Precisament, aquesta generació és la que domina el cicle i és la que assumeix tot el paper del parasitisme.

Les espores disseminades pel vent contacten amb els ovaris de les espigues del sègol (*Secale cereale*), i hi germinen originant un miceli que se n'alimenta i hi produeix canvis que impediran la formació del gra. Alhora, aquesta estructura haploide es va transformant en una textura tova, semblant al cotó, que comença a formar mitòspores (conidis), les quals, gràcies a les substàncies ensucrades produïdes seran disseminades per insectes i, així, arribaran a les flors d'altres plantes, on germinaran i hi formaran nous micelis paràsits.

Els ovaris parasitats, finalment, originen unes estructures dures, de color gris violaci, anomenades esclerocis, que sobresurten entre els grans no infectats de les espigues: són les *banyes de sègol*. Aquests esclerocis són fonamentals en l'estudi que ens ocupa perquè contenen l'ergotamina, que com ja hem esmentat, és la principal substància responsable del Foc de Sant Antoni i que, amb el pas del temps, ha anat assolint una considerable importància en el món farmacològic.

La banya o escleroci permet al fong passar l'època desfavorable damunt dels terrenys de conreu, en estat de dormició. Quan arriba la primavera, els esclerocis es desperten i les hifes del fong originen, mitjançant mitosi, el que seran els futurs esporocarps, que aniran formant a l'interior dels seus estromes esfèrics els gametangis haploides de diferent sexe, els quals originaran nuclis que assoliran el paper de gàmetes i que s'aniran aparellant (espòrit I), tornant a iniciar, així, una altra vegada, el cicle vital.



Imatge 6. Cicle de *Claviceps purpurea*. [19]

Queda ben clar, doncs, que la intoxicació alimentària era provocada per l'ergotamina dels esclerocis que no es desprenien de les espigues del sègol i que contaminava la farina i, per tant, el pa. La droga, és a dir, l'estructura que conté els principis actius naturals, és l'escleroci del fong.



7.2. L'hoste: el sègol [56]

El sègol, també conegut com a secle, és el principal hoste del fong *Claviceps purpurea*. Aquest pertany a la família de les gramínies (*Poaceae*) i a la tribu *Triticeae*, igual que el blat i l'ordi. Les plantes d'aquesta família tenen una gran importància econòmica, perquè moltes d'elles són usades en el món de l'agricultura.



Imatge 7. Camp de sègol sense parasitar pel fong. [69]

7.2.1. Taxonomia del sègol (*Secale cereale*) [39]

DOMINI *Eukarya*

REGNE *Plantae*

SUBREGNE *Viridaeplantae*

INFRAREGNE *Streptophyta*

DIVISIÓ *Tracheophyta*

SUBDIVISIÓ *Spermatophytina*

INFRADIVISIÓ *Angiospermae*

CLASSE *Magnoliopsida*

SUBCLASSE *Commelinidae*

SUPERORDRE *Lilianae*

ORDRE *Poales*

FAMÍLIA *Poaceae*

SUBFAMÍLIA *Pooideae*

TRIBU *Triticeae*

GÈNERE *Secale*

ESPÈCIE *Secale cereale*

7.2.2. Història del sègol [14] [41]

El sègol, tot i ser dels primers vegetals cultivats per l'home, era menyspreat pel color fosc de la seva farina. De fet, estava tan infravalorat que es considerava una mala herba que creixia junt amb el blat, i van passar uns anys fins que va ser considerat una planta cultivable.



El seu origen hipotètic és a l'Orient Pròxim, des d'on es va estendre per tot Europa i Àsia a partir de l'Edat de Bronze (3.000 abans de Crist). Durant l'època de l'Imperi Romà, els romans preferien utilitzar el blat com a font d'aliment, però a algunes de les zones conquerides es conreava sègol. La seva alta producció al centre i nord d'Europa va ser deguda a la seva resistència als climes freds i per tant, a la seva bona adaptació a aquests territoris. Els bàrbars també preferien aquest cereal i els visigots el van introduir a la península Ibèrica durant la seva invasió.

La principal utilitat de la farina d'aquest cereal era l'elaboració de pa negre, considerat de baixa qualitat i, en conseqüència, el pa dels pobres. Com hem explicat, el sègol era parasitat pel fong *Claviceps purpurea* i aquest era afegit al pa, infectant als que ingerien aquest aliment contaminat de manera prolongada. El cultiu de banya de sègol, però, es va anar controlant i s'ha mantingut per utilitzar els seus alcaloides en la medicina.

Per tal d'aconseguir un cereal que combinés les millors característiques del blat i del sègol, és a dir, la qualitat de la farina i el gust agradable del blat i la resistència i el valor nutricional del sègol, es va voler fer un híbrid d'aquestes dues espècies, anomenat *triticale* (x *Triticosecale*). Tanmateix, aquest era infèril i no produïa llavors i no va ser fins l'any 1891 que es va aconseguir un exemplar fèril i es va seguir aquesta línia de recerca. S'han creat diverses variants d'aquesta nou híbrid i es creu que serà el cereal del futur.

Avui en dia, el sègol és més important pel cultiu de *Claviceps purpurea*, i per tant l'obtenció dels seus alcaloides, que per al seu propi. De fet, a Catalunya és únicament cultivat a la Cerdanya i en poca quantitat per utilitzar com a farratge.

7.2.3. Característiques del sègol [41] [56]

Com hem mencionat anteriorment, el sègol és un cereal de tardor-hivern que prolifera bé en zones fredes, sent així una gramínia amb poques exigències. Aquest aspecte el fa ser cultivat en llocs on el blat no progressa. El seu gra conté menys gluten que el del blat, fent-lo, per tant, pitjor per la panificació. A més a més, els seus productes adquireixen un to fosc. Així i tot, el pa de sègol es conserva durant més temps que el de blat gràcies a la seva naturalesa forta. D'aquest cereal se n'aprofita el gra tant per l'alimentació animal com per l'alimentació humana, tot i que actualment té més importància en aquest primer sector (com a farratge).

Les seves tiges poden arribar a tenir una altura de 180 cm i tenen una textura rugosa. A més a més, compten amb poques fulles al llarg del tronc. Quan els brots són joves presenten un color verdós i blanc i, a mesura que maduren, es tornen més grogosos. Els seus grans, en canvi, són de colors marronosos i grisosos i tenen una forma allargada i plana.



8. ELS ALCALOIDES. EL COMPONENT QUÍMIC CAUSANT [8] [44] [64]

Dels diferents compostos químics que contenen els esclerocis de *Claviceps purpurea*, el principal responsable de l'ergotisme n'és l'alcaloide ergotamina. Els alcaloides són substàncies orgàniques, heterocíclics, nitrogenades, de reacció bàsica i d'origen natural (generalment vegetal), que, a petites dosis, tenen notables accions farmacològiques. En algun cas també es poden trobar en fongs i bacteris, però molt rarament en animals. No se saben amb certesa les seves funcions, podrien ser la defensa contra els herbívors o bé ser residus dels mateixos organismes. Tenen propietats terapèutiques però, en alguns casos, com en *Claviceps purpurea*, poden ser causants d'intoxicacions, tot depenent de la dosi. A causa de la seva complexitat, no hi ha una sola classificació per denominar els alcaloides, sinó que, depenent de la seva naturalesa, propietats i origen són destriats en diversos grups.

Els alcaloides de la banya de sègol formen part del grup de les ergolines, les quals es caracteritzen per presentar un nucli tetracíclic constituït per l'indol, format per un cicle de 6 carbonis i un de 5 amb nitrogen, i la quinoleïna, un compost nitrogenat derivat del naftalè. El compost del qual provenen tots els alcaloides de la banya de sègol és l'àcid lisèrgic, que es caracteritza per tenir un carboni asimètric en posició 8, la qual cosa comporta l'aparició d'estereoisòmers que presenten activitat òptica, és a dir, poder desviar la llum polaritzada cap a la dreta (dextrogirs) o bé cap a l'esquerra (levogirs). Els isòmers són compostos químicament iguals però amb algun radical orientat de manera diferent. Per tant, responen a la mateixa fórmula empírica, que és aquella que mostra el nombre d'àtoms però no la seva forma en l'espai ni tampoc els seus enllaços intramoleculars (de dins de la molècula). Per exemple, la fórmula química de l'ergotamina ($C_{33}H_{35}N_5O_5$), que pertany a la sèrie levogira, coincideix amb la de l'ergotaminina, de la sèrie dextrogira. Només tenen propietats farmacològiques els que pertanyen a la sèrie levogira; aquest és el cas de l'àcid lisèrgic i els seus derivats, que es denominen amb la terminació -ina, com per exemple, l'ergotamina. Els dextrogirs, formats per l'àcid isolisèrgic i el seus derivats, són inactius des del punt de vista farmacològic i s'anomenen amb la terminació -inina.

Els alcaloides també es poden dividir en naturals, dihidrogenats i semisintètics.

- Al grup d'alcaloides naturals hi pertanyen les dues sèries anomenades anteriorment. Segons la seva estructura química i la seva polaritat podem distingir dues classes:
 - Alcaloides no polipeptídics o amina, anomenats així perquè estan formats per la unió d'un àcid lisèrgic amb una amina. Són hidrosolubles, és a dir, solubles en aigua i per tant, polars. Dins d'aquesta classe podem distingir un altre grup:

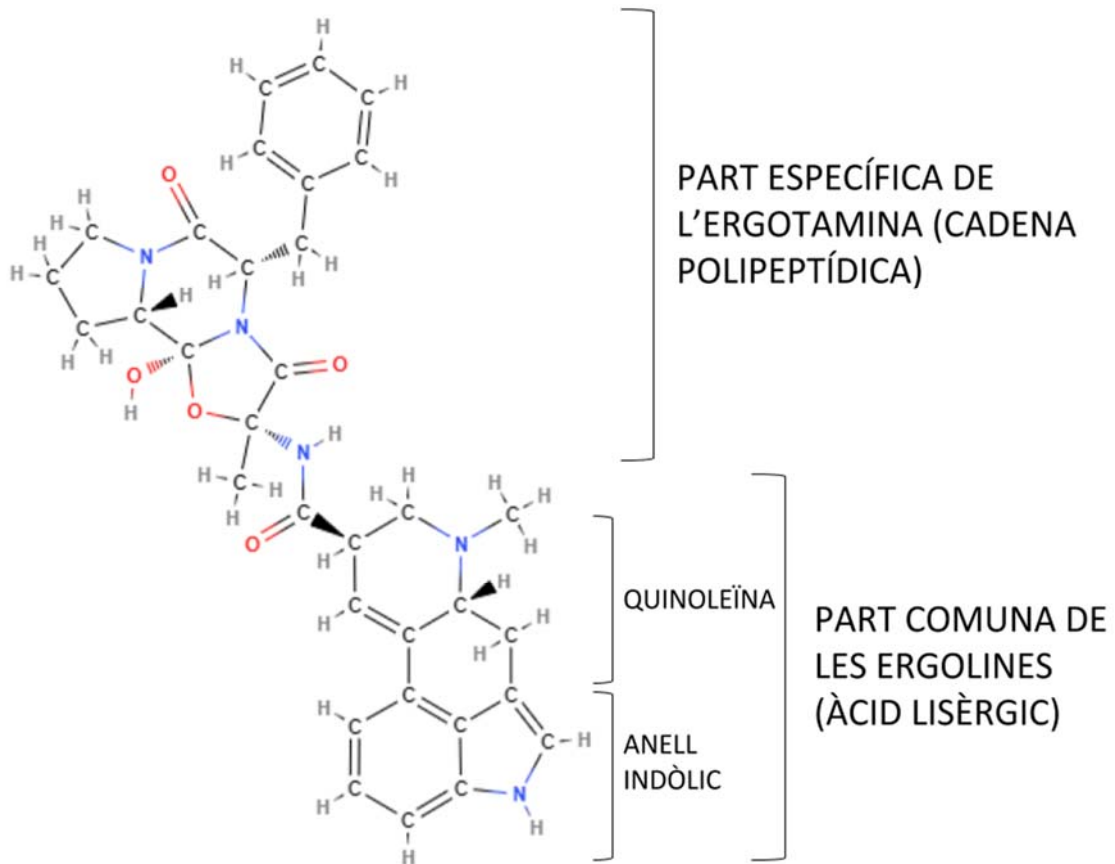


- Grup de l'ergometrina, també anomenada ergonovina o ergobasina, que és activa farmacològicament parlant. De la sèrie dextrogira hi pertany l'ergometrinina o ergobasinina.
- Alcaloides polipeptídics o aminoàcids, que estan formats per un àcid lisèrgic (o isolisèrgic) i una cadena polipeptídica cíclica formada per diversos aminoàcids. Aquests alcaloides, a diferència dels anteriors, són insolubles, és a dir, apolars. Aquesta classe comprèn dos grups:
 - Grup de l'ergotamina, que és utilitzada en diversos fàrmacs actuals i és l'alcaloide més famós i utilitzat de la banya de sègol. També formen part d'aquest grup l'ergotaminina, l'ergosina i l'ergosinina.
 - Grup de l'ergotoxina, la qual no és un alcaloide pur, sinó una barreja d'ergocristina, ergocriptina i ergocornina, que són altres alcaloides de *Claviceps purpurea*. Els seus respectius isòmers espacials també formen part d'aquest grup.
- Al grup d'alcaloides dihidrogenats hi pertanyen la dihidroergotamina i la dihidroergotoxina, també presents en alguns fàrmacs.
- Els alcaloides semisintètics són aquells que s'obtenen a partir d'un laboratori però provenen d'elements naturals, com és el cas de l'LSD, del qual parlarem més endavant.

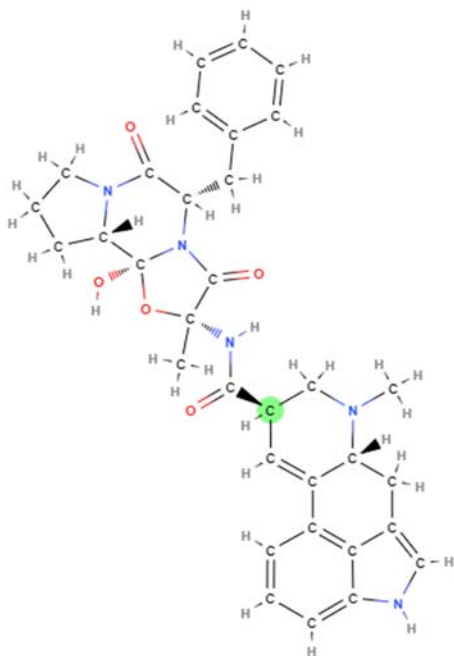
8.1. L'ergotamina. Fórmula i propietats fisicoquímiques [72]

L'alcaloide principal de la banya de sègol és l'ergotamina, la qual és present en diversos fàrmacs contra la migranya. L'ergotamina és un derivat de l'àcid lisèrgic, per tant desvia la llum polaritzada cap a l'esquerra i, per la seva composició, pertany al grup dels alcaloides polipeptídics.

La fórmula química de l'ergotamina és $C_{33}H_{35}N_5O_5$, però la fórmula interessant químicament és la desenvolupada (vegeu imatge 8), la que ens indica l'estructura que prenen els àtoms. Tot i que va ser aïllada per primera vegada el 1918 per Stoll, la seva estructura química no es va conèixer fins al 1951, i no va ser sintetitzada al laboratori fins al cap de 10 anys per Hofmann.



Imatge 8. Fórmula química desenvolupada de l'ergotamina amb les seves parts. [Edició pròpia a partir de MolView]



Imatge 9. Fórmula química de l'ergotamina amb el carboni asimètric destacat en verd. [Edició pròpia a partir de MolView]

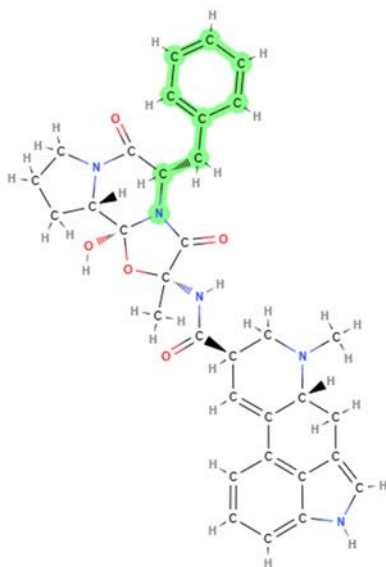
Com està mencionat anteriorment, l'ergotamina és un alcaloide polipeptídic o aminoàcid, i per tant és insoluble en aigua i apolar, però es pot solubilitzar quan forma sals, com per exemple, el tartrat d'ergotamina. Tanmateix, això no significa que no tingui cap part polar, sinó que les apolars dominen. En tenir aquestes parts polars, l'ergotamina té polaritat tot i que és baixa.

El carboni asimètric (color verd), responsable de la isomeria de l'ergotamina, es troba al C-8 de l'ergolina.

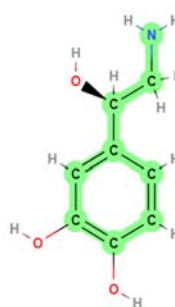


9. EFECTES DE L'ERGOTAMINA SOBRE EL SISTEMA NERVIÓS [36] [44] [59]

La fórmula química de l'ergotamina és la que li dona les seves propietats fisicoquímiques, ja que té una part en comú (vegeu annex I i imatges 10 i 11) amb les catecolamines (adrenalina, noradrenalina i dopamina) i la serotonina. Aquests compostos són neurotransmissors o bé hormones, i l'ergotamina, en assemblar-s'hi, pot interactuar amb el sistema nerviós i causar efectes semblants.



Imatge 10. Fórmula química desenvolupada de l'ergotamina. [Edició pròpia a partir de MolView] La part indicada de color verd és la part comuna entre les dues molècules.



Imatge 11. Fórmula química desenvolupada de la noradrenalina. [Edició pròpia a partir de MolView]

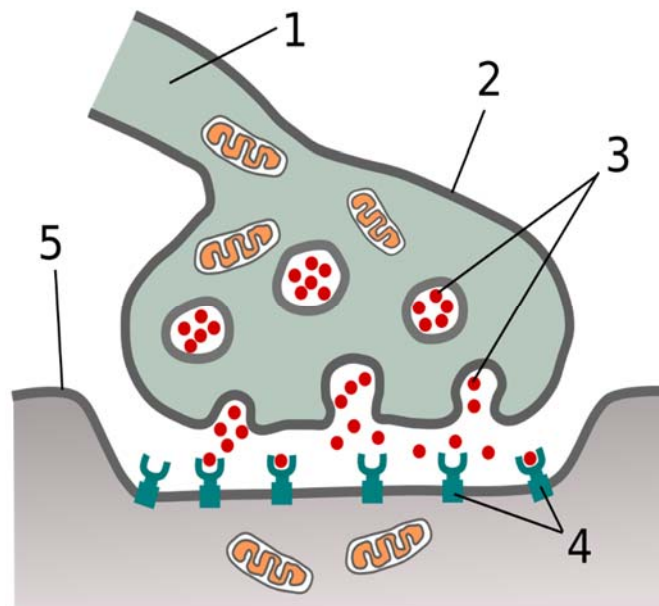
El cos humà funciona gràcies a diversos sistemes i aparells, com, per exemple, l'aparell respiratori o el sistema immunitari. Tots ells són necessaris per al manteniment de les funcions vitals, i, per tant, de la vida. L'ergotamina interacciona amb força amb un d'ells, l'anomenat sistema nerviós, que s'encarrega de processar la informació que rep l'organisme i donar una resposta. Aquest sistema està format per neurones o cèl·lules nervioses i funciona mitjançant unes molècules anomenades neurotransmissors, que transmeten la informació d'una neurona a un receptor. Entre ells hi ha la noradrenalina, l'adrenalina, la serotonina i la dopamina, les imitades per l'ergotamina.

El sistema nerviós es pot diferenciar en dues parts: el sistema nerviós central i el vegetatiu o autònom. El primer està format per l'encèfal (cervell, cerebel i bulb raquidi) i la medul·la espinal, i és el que s'encarrega de dur a terme les accions voluntàries així com els actes reflexos. El sistema nerviós vegetatiu, en canvi, s'encarrega de realitzar accions necessàries per l'organisme, que són involuntàries i de les quals no en som conscients. Aquest es divideix en dos grans blocs de nervis: el sistema nerviós simpàtic i



el parasimpàtic. Els efectes d'aquests dos són oposats. Per exemple, si el simpàtic s'encarrega d'accelerar el ritme cardíac quan és necessari, el parasimpàtic té la funció de frenar-lo.

El sistema nerviós, tant el central com el vegetatiu, es comunica mitjançant sinapsis (vegeu imatge 12). La sinapsi és un mètode de comunicació en el qual no hi ha contacte entre les dues cèl·lules que hi estan involucrades. Per fer aquest mètode possible, hi intervenen els neurotransmissors, substàncies químiques que són alliberades per la cèl·lula senyal o presinàptica a l'espai entre les dues cèl·lules, anomenat espai sinàptic, i que viatgen fins al receptor de l'altra cèl·lula, la cèl·lula diana o postsinàptica. La cèl·lula senyal sempre és una neurona, mentre que la diana pot ser una altra neurona, una cèl·lula muscular llisa o una cèl·lula secretora. En el cas que es tracti d'una neurona, la unió del neurotransmissor al receptor fa que aquesta generi un altre impuls nerviós que li farà alliberar neurotransmissors que passaran el senyal, i així successivament fins a arribar a la seva destinació. Si la cèl·lula diana és un altre tipus de cèl·lula, el contacte amb el neurotransmissor activa la seva funció, que generalment és contraure's o dilatar-se, o secretar alguna substància. Quan la neurona presinàptica interacciona amb una cèl·lula muscular, la sinapsi rep el nom de placa motora o unió neuromuscular. Les cèl·lules musculars del sistema nerviós autònom són de tipus llis (involuntàries, per exemple la vasoconstricció de les artèries) i són les que actuen en diferents òrgans.

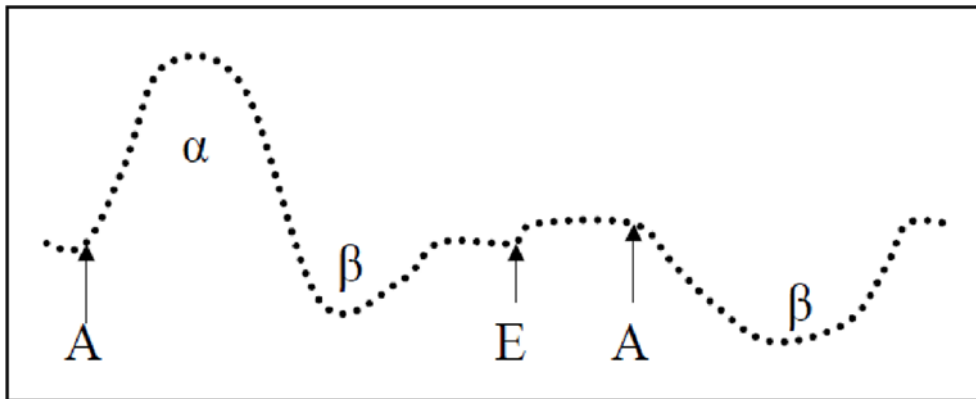


Imatge 12. Representació de la sinapsi. [48] La identificació dels números és: 1. Axó de la neurona senyal 2. Neurona senyal 3. Neurotransmissors 4. Receptors 5. Neurona o cèl·lula diana.

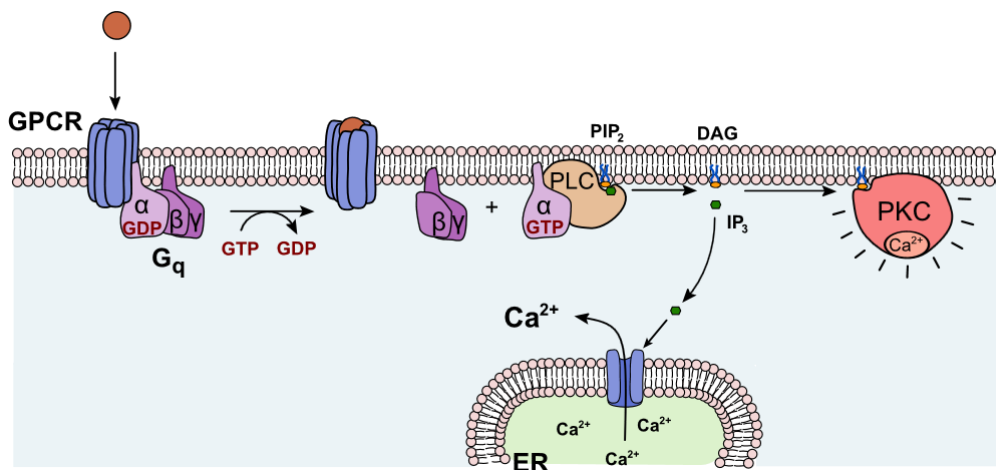
En el cas de l'ergotamina, aquesta interacciona sobre el sistema simpàtic, sobretot en l'àmbit dels receptors α -adrenèrgics que són estimulats per la noradrenalina. Aquests receptors es troben a les cèl·lules musculars llises que sobretot provoquen la contracció



dels vasos sanguinis perifèrics i també estimulen la contracció de l'úter. L'ergotamina pot fer el mateix efecte que la noradrenalina o bé impedir-ne la seva acció, en funció de la seva dosi (fenomen de Dale, vegeu imatge 13). Precisament, aquest últim procés és el que la defineix com un fàrmac antagonista de l'adrenalina (noradrenalina) o simpaticolític. L'adrenalina és una hormona secretada per les glàndules suprarenals, químicament molt propera a la noradrenalina (només es diferencien per la presència d'un grup metil) i amb accions molt semblants.



Imatge 13. Fenomen de Dale. [59] Efectes sobre la pressió arterial del gat: la injecció d'adrenalina (A) sola estimula els receptors α_1 provocant un augment de la vasoconstricció (pujada de la pressió) i després una baixada de la mateixa (efecte sobre els receptors β). En injectar més tard ergotamina (E), aquesta s'uneix als receptors α i provoca un augment de la pressió per vasoconstricció. Si tot seguit, injectem adrenalina, només hi ha l'efecte β (baixa la pressió) perquè els receptors α estan ocupats per l'ergotamina i l'adrenalina no pot actuar sobre ells. Per això, l'ergotamina es defineix com una droga antagonista de l'adrenalina (simpaticolítica).



Imatge 14. Mecanisme d'interacció de l'ergotamina amb els receptors α_1 i origen de la contracció de la cèl·lula muscular. [36]

Quan la noradrenalina o bé l'ergotamina s'uneixen a un receptor α_1 (GPCR), una proteïna transmembrana de la cèl·lula muscular llisa, s'activa la subunitat α -GDP de la proteïna G_q i gràcies al GTP afegit es transforma en α -GTP que s'uneix i activa l'enzim fosfolipasa



C (PLC) que catalitza la formació dels segons missatgers IP₃ (inositol trifosfat) i DAG (diacilglicèrid). L'IP₃ estimula la sortida de Ca²⁺ (calci ionitzat) des del reticle endoplasmàtic (ER) al citosol. L'acumulació de Ca²⁺ provoca la contracció de la cèl·lula muscular. El DAG i també el calci activen la fosfoquinasa C (PKC), un enzim que fosforila proteïnes que tenen diferents funcions.



10. PRINCIPALS MEDICAMENTS I DROGUES QUE SÓN PARENTS DE L'ERGOTAMINA [13] [15] [17] [18] [35] [37] [51] [61]

Tot i que l'ergotamina és l'alcaloide de *Claviceps purpurea* més utilitzat en fàrmacs, no acostuma a estar directament als medicaments, sinó que hi abunden derivats propers d'aquesta, que comparteixen els seus efectes, com la dihidroergotamina o el tartrat d'ergotamina. Aquest últim s'utilitza per fer soluble l'ergotamina. En alguns dels fàrmacs també es combina l'ergotamina amb la cafeïna, ja que aquesta ajuda a l'absorció total de la primera.

Tant els fàrmacs que contenen tartrat d'ergotamina com els que tenen dihidroergotamina són prescrits contra diferents tipus de cefalees com, per exemple, la migranya aguda. Alguns dels medicaments principals que contenen tartrat d'ergotamina són: Hemicraneal, Cafergot, Migranol, Migra Ergofalea, Fasamigral, Cefalmin, Migranefersil, Ultrimin, Migragesic, Cinabel, Migratam, Migergot, Cafatine, Ercaf, Wigraine, Cafetrade, Ergomar. Alguns dels medicaments en què hi ha present la dihidroergotamina són: Tonopan, Migren, Migrax, Ivagan Forte, Parcel, Migranal, D.H.E 45 i Dihyergot.



Imatge 15. Caixa del fàrmac Hemicraneal. [54]



Imatge 16. Caixa del fàrmac Cafergot. [20]

L'ergotamina és utilitzada formalment com a tractament contra la migranya des del 1883, tot i que no és un tractament preventiu als atacs, sinó que la seva funció és alleujar o parar aquests. A més, en cas que l'atac fos lleu tampoc es podria utilitzar. Hem deduït que aquestes precaucions són degudes al fet que una dosi elevada i freqüent pot arribar a produir ergotisme.

Els medicaments amb ergometrina tenen com a funció prevenir i curar l'hemorràgia postpart o l'avortament causat per atonia uterina, és a dir, provocat per la falta de to del múscul uterí, perdent així la seva capacitat de contracció i endarrerint la tornada al seu estat original després del part. Un dels fàrmacs que estan formats per ergometrina és l'Ergotrate.



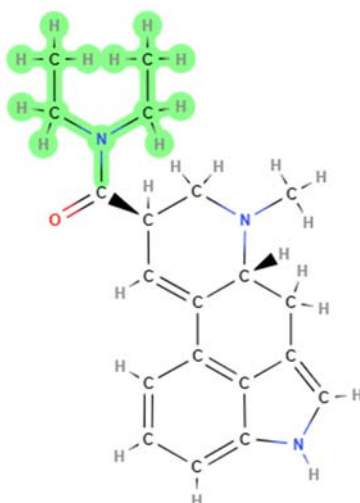
10.1. La dietilamida de l'àcid lisèrgic (LSD) [1] [4] [25]

Pel que fa a les drogues relacionades amb l'ergotamina, la dietilamida de l'àcid lisèrgic o LSD (*Lysergsäurediethylamid*), col·loquialment coneguda com a "àcid" o "tripi", és la més popular i emprada, tot i que actualment és il·legal a l'Estat espanyol, ja que és una substància psicòtropa o psicoactiva, és a dir, que afecta el sistema nerviós central i provoca al·lucinacions, canvis anímics i de comportament i una forta addicció. Una de les seves característiques és que provoca que vegis colors i formes calidoscòpiques (vegeu imatge 17).

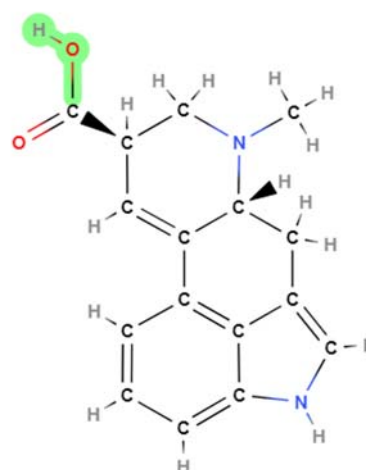


Imatge 17. Formes i colors calidoscòpics. Efecte de l'LSD. [25]

Per tal de veure la diferència entre l'àcid lisèrgic i la dietilamida d'aquest (LSD), vegeu les imatges 18 i 19.



Imatge 18. Fórmula química de la dietilamida de l'àcid lisèrgic (LSD). [Edició pròpia a partir de MolView]



Imatge 19. Fórmula química de l'àcid lisèrgic. [Edició pròpia a partir de MolView] Les parts no comunes són les marcades amb verd.



Albert Hofmann, el primer a sintetitzar aquesta substància l'any 1938, treballava per la farmacèutica suïssa Sandoz, que actualment té el nom de Novartis, en un grup de treball que dirigia Stoll, el químic que va aïllar l'ergotamina per primer cop. Gràcies a això, Hofmann i la resta del grup, eren bastant experts en els alcaloides de la banya de sègol, i Hofmann es va centrar a intentar aconseguir nous medicaments a partir de l'àcid lisèrgic, substància de la qual deriven els alcaloides actius (farmacèuticament parlant) de *Claviceps purpurea*. Per tal d'aconseguir aquests nous fàrmacs, Hofmann combinava diferents compostos químics amb l'àcid lisèrgic, i finalment en va sorgir l'LSD. Després de la seva síntesi no es van descobrir qualitats terapèutiques immediatament, però Hofmann, al cap de cinc anys, va decidir tornar a sintetitzar-lo i va ser llavors, quan accidentalment, durant la cristal·lització, es van descobrir els seus efectes psicodèlics. La cristal·lització és un procés químic pel qual un gas, un líquid o una dissolució es transformen en sòlids formant una xarxa cristal·lina, és a dir, en cristalls. En el cas de l'LSD, aquest procés era a partir d'una dissolució. Hofmann va entrar en contacte amb ella per error, de forma que el seu cos va absorbir una petita quantitat de la substància, que ja li va provocar sensacions de mareig i al·lucinacions. Això ens indica la potència d'aquesta droga.

Hofmann, deduïnt que els efectes psicodèlics que havia experimentat havien sigut deguts a una exposició accidental a l'LSD, va decidir tornar a ingerir la substància, aquest cop de forma conscient, per tal d'extreure conclusions sobre els efectes de la droga. Tot i que només va ingerir un quart de mil·ligram, les al·lucinacions van ser molt més fortes que el primer cop, i va experimentar el que s'anomena col·loquialment el "viatge" que provoca l'LSD.

Des de llavors, els efectes de l'LSD han sigut coneguts, i, tot i que Hofmann només havia intentat trobar un fàrmac, aquesta substància va començar a ser utilitzada com a droga, especialment durant els anys 60, quan va sorgir el moviment "hippie" i encara no era il·legal.



11. CULTIU DE *CLAVICEPS PURPUREA* I IMPORTÀNCIA FARMACOLÒGICA ACTUAL DELS SEUS ALCALOIDES [38] [72]

Tot i la malaltia que causa, la banya de sègol s'ha fet servir des de fa molt de temps per les propietats medicinals dels seus alcaloides, que poden resultar beneficioses si no s'abusa d'aquestes substàncies. Històricament, Galícia i el sud de Rússia eren els majors productors d'aquest fong i abastien la resta d'Europa, però avui en dia han estat substituïts per la República Txeca, Alemanya, Hongria i Suïssa, per molt que se'n segueixi produint allà.

Hi ha dos mètodes principals de cultiu de *Claviceps purpurea*. El primer es basa a infectar artificialment camps de sègol o de tritcale, l'híbrid entre el blat i el sègol, que serviran com a hostes per al fong. Primer es cultiva el fong en un medi líquid i se n'obtenen espores, que s'utilitzen per infectar el cereal desitjat. Sis o set setmanes després, es poden recol·lectar les banyes de sègol resultants.

El mètode alternatiu és la fermentació industrial (cultiu saprofític) d'aquest fong a gran escala, que consisteix a cultivar-lo en un medi líquid amb matèria orgànica, on creix directament. Aquest mètode és més ràpid i eficaç, ja que produeix els alcaloides necessaris en menys de deu dies. A més, no presenta el perill addicional d'infectar altres camps de conreu que hi ha en la infestació artificial. Per aquest motiu, el primer mètode va deixar de ser el predominant a partir dels anys setanta, donant pas a la fermentació industrial.

Zeltia és una empresa gallega fundada l'any 1939 i la primera a utilitzar la banya de sègol per a fer medicaments a Espanya. Van patentar diversos fàrmacs amb l'ergotamina com a principi actiu. Un exemple n'és el PanErgot, utilitzat contra la migranya, el glaucoma i l'hemorràgia postpart. La banya de sègol espanyola era considerada d'alta qualitat, i per tant, la venda i exportació d'aquests fàrmacs va ser un èxit. A part de la venda a l'estranger de banya de sègol, Zeltia també exportava ergometrina, aïllada als seus propis laboratoris de Porriño. Avui en dia, Zeltia és un grup d'empreses farmacèutiques líder a Espanya i amb projecció internacional. Pel que fa al fàrmac PanErgot, el prospecte del qual podeu veure en l'annex II, hi havia dos tipus de dosificació: podia ser per via oral o bé per injeccions (vegeu imatges 20 i 21).



Imatge 20. Caixa de PanErgot injectable. [53] Imatge 21. Caixa de PanErgot via oral. [53]



Respecte als seus alcaloides (vegeu annex III), els seus usos principals en l'àmbit sanitari són: formar part de medicines contra la migranya, el Parkinson, l'Alzheimer i d'altres malalties neurològiques, detenir les hemorràgies postpart, augmentar les contraccions uterines, i per tant facilitar el part o bé avortaments, i també contrarrestar els símptomes postmenopàusics.



12. ALTRES TRACTAMENTS CONTRA LA MIGRANYA [50] [61] [70] [71]

La migranya és una malaltia molt específica, el tractament de la qual depèn completament de la resposta de cada afectat als fàrmacs emprats. Medicaments genèrics com l'Ibuprofèn, el Paracetamol o l'Àcid acetilsalicílic, els anomenats AINEs (antiinflamatoris no esteroïdals) poden ser suficients per a determinats pacients, però en altres casos és necessari recórrer a les ergotamines o a unes altres substàncies: els triptans. Sovint, els afectats han de provar diferents medicaments per tal de trobar la solució òptima per al seu cas. S'ha d'anar amb compte i seguir les indicacions del metge, ja que molts d'aquests fàrmacs poden tenir efectes secundaris nefastos, sobretot si se'n combina més d'un sense el vistiplau del metge.

La migranya té quatre fases principals, que poden variar extremadament en funció del pacient, fins al punt de no presentar-se en alguns casos.

- El pròdrom, on els símptomes comencen a presentar-se entre 1 i 2 dies abans de l'atac de migranya.
- L'aura, que causa alteracions visuals, com vista borrosa, motores, sensorials o verbals, però que no pateixen tots els afectats per la migranya. Hi ha diferents tipus d'aures que afecten diferents parts del cervell per provocar les perturbacions. Duren fins a mitja hora, i es poden presentar durant o abans de l'atac de migranya. Dos o més tipus d'aura pot tenir lloc alhora, o poden no presentar-se en absolut.
- L'atac de migranya, que és el fort dolor de cap en sí, i pot durar de quatre hores a tres dies.
- El postdrom, un conjunt de símptomes més lleus que poden quedar-se fins dos dies després de l'atac.



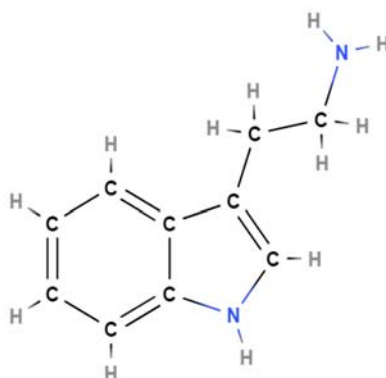
Imatge 22. Representació d'una aura visual en un atac de migranya. [50]

L'única forma de comprovar l'eficàcia d'un medicament en un determinat pacient és prendre'l durant un episodi de migranya, així que els metges acostumen a prescriure'n de diferents fins a trobar l'adequat, començant per medicaments de venda lliure com



l'Àcid acetilsalicílic (Aspirina i d'altres), i arribant a triptans o ergotamines en casos més extrems. Com hem vist, la ingestió de fàrmacs amb ergotamina implica el risc de patir els mateixos efectes que l'ergotisme, i, a més, està contraindicada durant l'embaràs o la lactància. També és vital evitar el seu ús si es prenen altres alcaloides de la banya de sègol, així com qualsevol dels triptans.

Els triptans són uns fàrmacs derivats de la triptamina. Aquesta substància és un alcaloide present en fongs, plantes i animals. Actuen com a activadors de serotonina al cervell, provocant l'efecte contrari de les causes de la migranya: la vasoconstricció de les artèries; però, són molt més selectius, fan el paper d'agonistes de la serotonina, unint-se als receptors 5HT_{1B/1D} dels vasos sanguinis intracranials i del nervi trigemin. Els triptans s'utilitzen en migranyes severes o moderades i poden ser de molts tipus diferents. Tot i ser un medicament abortiu, és a dir, dissenyat per parar la migranya en lloc de prevenir-la, i tenir una eficàcia moderadament alta, compta amb nombrosos efectes adversos si és pres de forma excessiva i prolongada, entre ells: nàusees, marejos, debilitat muscular, etc. A més a més, en alguns pocs casos ha estat relacionat amb l'augment de risc de malalties cardiovasculars i, en consum alt, els triptans comencen a causar les migranyes enlloc de millorar-les. També cal considerar que la majoria de triptans no són aptes per tractar migranyes hemiplègiques o amb aura del tronc encefàlic, dos tipus d'aures considerablement minoritàries contra les quals l'ergotamina sí que pot ser efectiva.



Imatge 23. Fórmula química de la triptamina, l'estructura bàsica dels triptans. [Edició pròpia a partir de MolView]

Això impossibilita l'abolició dels medicaments de l'ergotamina tot i els seus possibles efectes terribles, ja que la resposta de cada pacient als fàrmacs és impredecible, malgrat l'existència de mètodes alternatius, que, igual que els tradicionals, són efectius en només una part dels casos. Per a alguns pacients, només l'ergotamina és eficaç per aturar o alleujar els atacs. Segons la consulta que vam fer a un metge de família, a l'hora de receptar els fàrmacs s'intenta primer tractar les cefalees amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), com l'ibuprofèn o l'Àcid acetilsalicílic, i, només si els pacients no milloren o el diagnòstic de migranya és molt clar, es recepten fàrmacs més potents (com ergotamines o triptans).



13. PART PRÀCTICA

13.1. Experiment a la Universitat de Barcelona [23]

Aprofitant que un de nosaltres havia estat seleccionat per a participar al programa “Bojos per la Bioquímica”, vam proposar als professors responsables d’aquesta activitat si era possible fer algun tipus de pràctica als laboratoris de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona que tingués relació amb el nostre treball de recerca sobre l’ergotisme. Ens hauria agradat realitzar, per exemple, una investigació sobre les proteïnes que constitueixen els receptors α_1 : poder-les aïllar, comprovar en quin tipus d’òrgans es localitzen i en quins no hi tenen presència... Tanmateix, els tutors responsables del programa ens van dir que no era factible treballar amb aquests receptors de l’ergotamina, però sí experimentar amb unes tècniques que són molt utilitzades en la determinació específica de les proteïnes: l’electroforesi i el Western Blot. En aquest cas, però, treballaríem amb proteïnes de la pròstata de rata jove i rata vella. És a dir, tindríem l’oportunitat d’aprendre els procediments que hauríem efectuat en l’estudi de les proteïnes α_1 , però, això sí, amb un altre tipus de proteïnes.

El Western Blot es basa en els anticossos, que són proteïnes que produeix el nostre sistema immunitari per tal de neutralitzar substàncies no reconegudes per l’organisme com a pròpies, anomenades antígens. De forma idèntica als receptors sinàptics de noradrenalina, dopamina i serotonina, la característica principal dels anticossos és la seva especificitat, ja que les proteïnes presenten una gran capacitat de diferenciació, a base de variacions en la seqüència d’aminoàcids. Gràcies a aquesta variabilitat, és possible l’existència d’un anticòs específic per a cada antígen que entra a l’organisme.

Igual que cada anticòs s’uneix al seu respectiu antígen, que, en el cas del Western Blot, és la proteïna que es desitja trobar, els neurotransmissors s’uneixen als seus receptors. Com que aquests són específics per a l’estructura molecular de la substància amb què s’ajunten, el fenomen que es produeix entre l’ergotamina i els receptors d’alguns neurotransmissors és possible, donada la considerable semblança que té amb aquests neurotransmissors.

El procediment sencer de l’experiment es pot trobar a l’annex IV.

13.2. Impressió 3D

Objectius

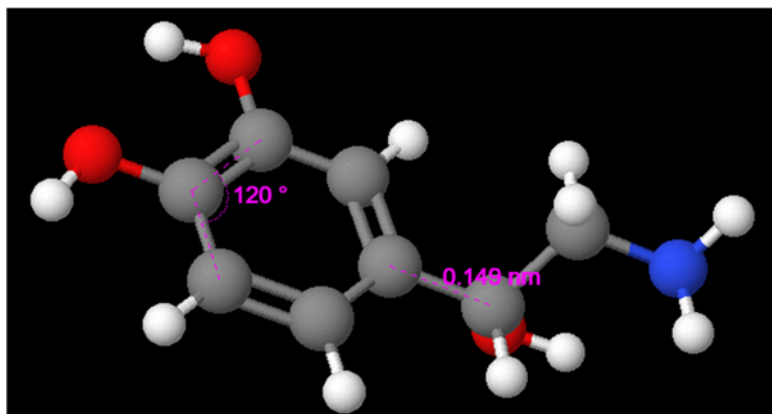
Com hem mencionat, els efectes de l’ergotamina són deguts a la seva similitud tridimensional amb els neurotransmissors noradrenalina, dopamina i serotonina. Per demostrar-ho de forma visual, concretament el cas de la noradrenalina, hem imprès en 3D les peces d’una molècula de noradrenalina i d’una d’ergotamina, i les hem muntat.



En observar l'estructura en tres dimensions, podem veure clarament que aquestes tenen una part comuna i es poden comprendre així els seus efectes similars.

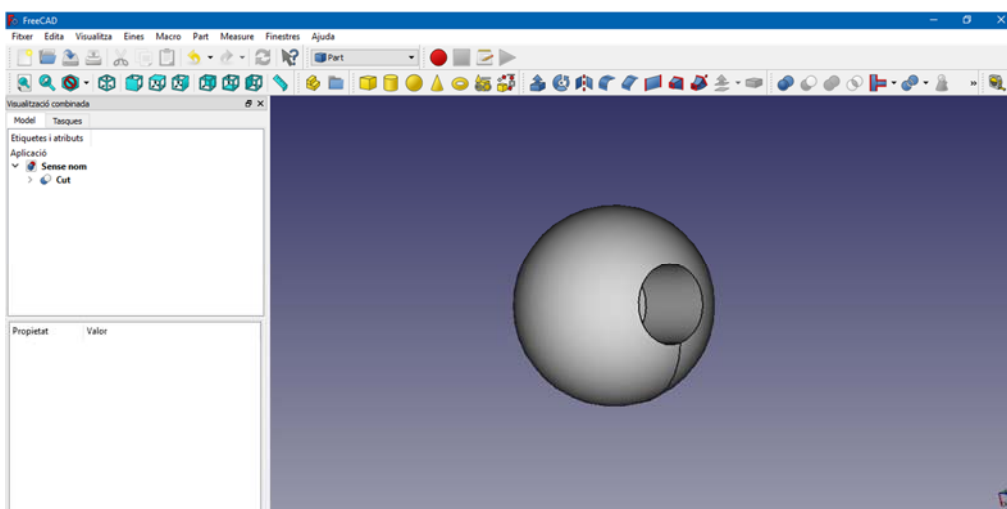
Metodologia

Per dissenyar la molècula, hem utilitzat MolView, un programa *online* que calcula i mostra l'estructura tridimensional de qualsevol molècula de forma instantània. Aquest programa també pot calcular les distàncies i els angles que formen els àtoms. (Vegeu imatge 24).



Imatge 24. Estructura tridimensional de la noradrenalina. [Edició pròpia a partir de MolView]

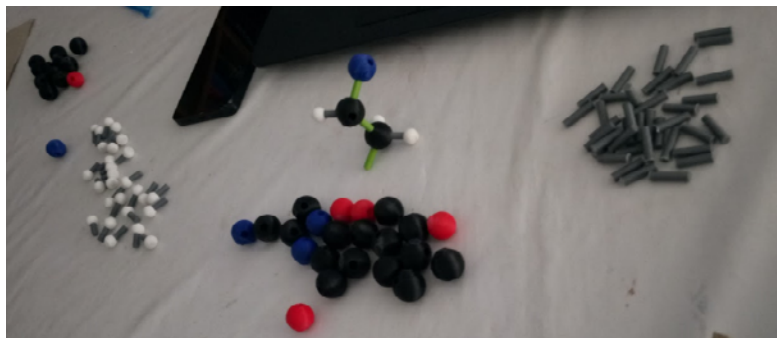
A continuació, per tal de dissenyar els àtoms i enllaços per imprimir, hem utilitzat FreeCAD, un programari lliure de disseny industrial. Aquest ens permet dissenyar esferes i cilindres fàcilment, i també fer els forats a les primeres per inserir-hi els enllaços (vegeu imatge 25) Hem mantingut l'escala dels enllaços i dels radis de cada àtom, així com els angles d'enllaç en tot moment. Per tant, hem dissenyat gairebé cada àtom, exceptuant els idèntics, per separat i els hem exportat com a fitxers stl. per imprimir en una impressora 3D. A més, hem imprès els enllaços de la part comuna en les dues molècules d'un color diferent dels enllaços normals, per tal de ressaltar-los.



Imatge 25. Disseny d'un àtom d'hidrogen amb l'aplicació FreeCAD. [Font pròpia]

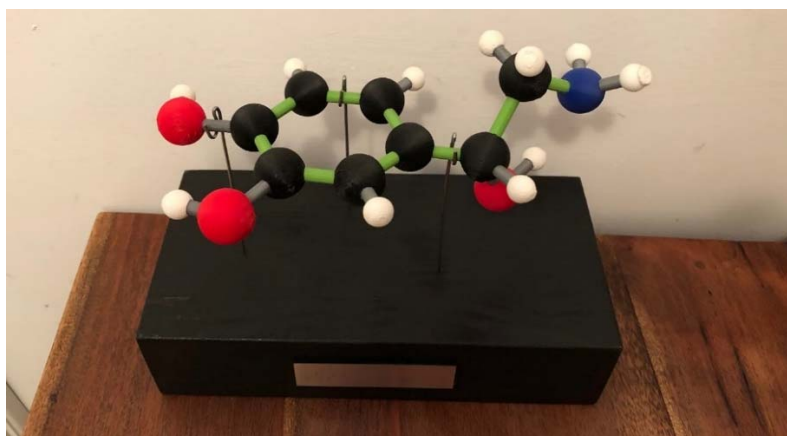


Finalment, hem muntat les molècules, seguint els angles i la forma que ens mostra MolView (vegeu imatges 27 i 28 per als resultats). Cada color dels àtoms representa un element diferent: el carboni és negre, l'hidrogen blanc, l'oxigen vermell i el nitrogen blau. Els enllaços verds representen la part que es troba tant en l'ergotamina com en la noradrenalina, i els grisos representen la resta.

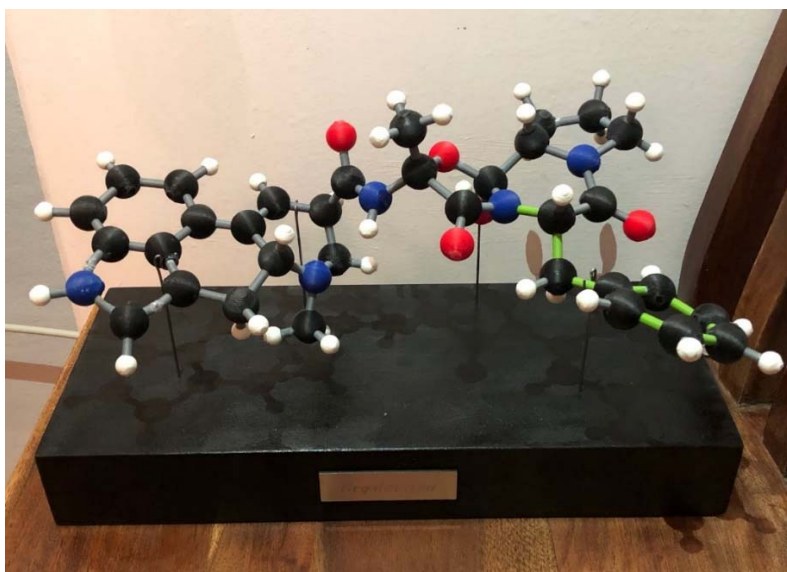


Imatge 26. Procés de muntatge de l'ergotamina tridimensional. [Font pròpia]

Resultats



Imatge 27. Model 3D de noradrenalina. [Font pròpia]



Imatge 28. Model 3D d'ergotamina. [Font pròpia]



13.3. Entrevistes a persones amb migranya

Objectius

Hem entrevistat a deu persones que pateixen migranya per tal de comprovar la importància actual de l'ergotamina farmacològicament parlant, i el coneixement que té la gent d'aquesta. Un altre dels objectius era comparar l'eficàcia dels triptans amb la de l'ergotamina, tot i que en la majoria de casos no ha estat possible perquè els entrevistats no s'havien pres fàrmacs que continguessin les dues substàncies.

Metodologia

Els deu entrevistats són coneguts nostres que es mediquen contra la migranya, la identitat dels quals hem mantingut en l'anonimat. Les preguntes que els hem fet són les següents:

1. Quant temps fa que pateixes migranya?
2. Cada quin període de temps tens migranya?
3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?
4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?
5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?
6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?
7. Si us heu medicat tant amb ergotamina com amb triptans, quina creus que ha funcionat millor?

Si prens o has pres ergotamina

8. Vas ser informat pel metge que et va receptar el medicament del risc que comporta prendre ergotamina? Saps què és l'ergotisme?
9. Després de ser informat del risc, creus que val la pena seguir prenent el medicament a causa dels seus bons resultats o prefereixes canviar-lo?

Per llegir les transcripcions completes de les entrevistes, vegeu l'annex V.

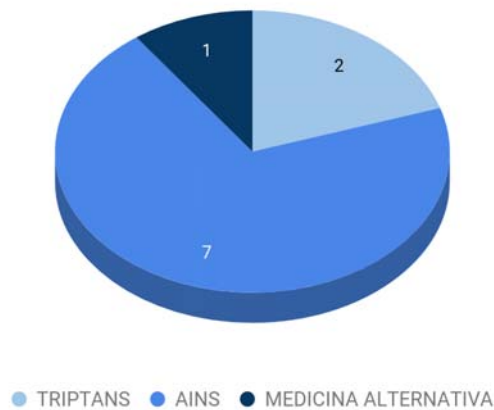
Resultats [68]

Hem pogut observar que hi ha molta desconeixença del contingut de la medicació, no tan sols en els medicaments amb ergotamina, sinó en tots ells. La gran majoria dels entrevistats no sabia quin era el principi actiu dels seus fàrmacs i quines precaucions s'havia de prendre. Això és especialment perillós en medicaments amb ergotamina o triptans, donat el gran nombre de contraindicacions que aquests dos tenen i el risc que comporta prendre'ls alhora.



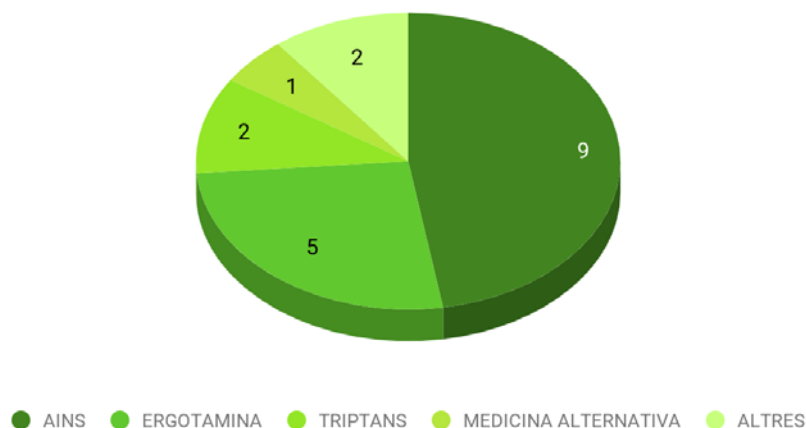
Actualment, però, cap dels entrevistats està prenent cap fàrmac amb ergotamina (vegeu gràfic 1). Tot i que el nombre d'entrevistats és massa baix per poder-ho assegurar, aquest fet podria indicar un intent de retirada d'aquests medicaments del mercat a causa dels seus greus efectes adversos. De fet, un nombre considerable d'entrevistats havia pres medicaments amb ergotamina en el passat (vegeu gràfic 2) i a tots se'ls van retirar, sigui perquè no funcionaven o pels perills que la ingesta continuada del fàrmac provoca, tot i que no se'ls va informar directament del perill de l'ergotamina.

MEDICAMENTS UTILITZATS ACTUALMENT



Gràfic 1. Medicaments utilitzats actualment. [Font pròpia] Es mostra el tipus de medicaments que pren cadascun dels pacients entrevistats avui en dia i, per tant, el que li és més efectiu. Els números indiquen el nombre de pacients que prenen cada tipus de fàrmac.

MEDICAMENTS UTILITZATS EN EL PASSAT



Gràfic 2. Medicaments utilitzats en el passat. [Font pròpia] Es mostren tots els medicaments que els entrevistats han utilitzat alguna vegada però que se'ls han retirat, generalment per no ser efectius, però amb algunes excepcions. S'han inclòs tots els fàrmacs que ha pres cada pacient en algun moment, exceptuant els actuals, i per això hi ha més medicaments que entrevistats. Els nombres indiquen el quantitat de medicaments que de cada tipus que s'han pres al llarg del seu tractament.



Els resultats obtinguts concorden amb el llibre *Medimecum* del 2008, ja que aquest recomana receptar menys fàrmacs que continguin ergotamina, a causa dels seus possibles efectes secundaris. També es recomana començar receptant AINEs, i si aquests no tenen eficàcia, passar als triptans i a derivats de l'ergotamina, i dins d'aquests, sempre que sigui possible, elegir abans als primers. Aquest criteri de prescripció també concorda amb la informació facilitada pel metge a qui vam entrevistar, que també segueix les indicacions descrites.



14. CONCLUSIONS

1. No hem pogut esbrinar directament les raons de la fundació del convent-hospital de Cervera, tanmateix hem trobat una sèrie d'indicis que ens porten a diverses raons. En primer lloc creiem que les condicions climatològiques que es van donar abans i poc després de l'arribada dels Antonians a Cervera podien afavorir la proliferació del fong paràsit. L'estudi científic sobre el grau de creixement dels anells dels arbres, tot i que correspon a la zona centre i sud de la península Ibèrica, creiem que s'ha de tenir en compte, ja que demostra clarament que durant aquest període es van donar unes condicions de fred i precipitació més accentuades en comparació amb les altres dècades d'entre els anys 1100 i 1300.

Al llarg de la història de Cervera, hi ha hagut desgavells climatològics que han provocat diferents períodes de fam, malalties epidèmiques i d'altres penúries. El document que hem pogut consultar sobre els problemes d'abastiment de blat i altres cereals provocats per la sequera i l'especulació del cereal durant els anys 1374-1376, ens fa pensar en l'existència d'altres crisis de subsistència anteriors causades per aspectes semblants. En aquestes èpoques desfavorables, la població es veia obligada a aprofitar cereals en mal estat, fet que podia implicar menjar sègol contaminat i, per tant, que fos necessari un hospital per atendre els diferents afectats.

Per altra banda, el fet que el Camí de Sant Jaume passi i passés per Cervera i atès que el primer convent-hospital hispànic que es va fundar va ser el de San Antón de Castrojeriz (Burgos) tenia com a missió principal atendre els peregrins que venien del centre i nord d'Europa en un període en què l'ergotisme era freqüent, ens fa pensar que el nostre convent-hospital podia tenir objectius semblants.

2. Respecte a l'ergotisme, hem pogut distingir dues variants: una que es basava a patir gangrenes i, per tant, la possible pèrdua de membres, i l'altra que es caracteritzava per aspectes psicòtics, convulsius i al·lucinatoris. A Catalunya i, per això, també a Cervera es donava més el primer tipus, el gangrenós. No obstant això, la variant convulsiva s'ha relacionat amb acusacions infundades de bruixeria, a causa dels estats de deliri que provocava a les víctimes. Encara que a Cervera està documentada l'execució d'una dona acusada de bruixa a principis del segle XVII no hem pogut trobar documents que demostrin una relació directa amb aquest tipus d'ergotisme. De totes maneres, era fàcil atribuir a les bruixes i al dimoni els mals que afectaven la població.

3. Des del punt de vista científic, no podem entrar a valorar els diferents rituals de caràcter religiós que efectuaven els Antonians, com és el cas de l'aigua beneïda, les pregàries, la iconoteràpia o la utilització de les relíquies de Sant Antoni. Tanmateix, alguns dels tractaments que realitzaven tenen una base sanitària, com, per exemple, untar el greix de porc per tal d'ajudar a la cicatrització de la gangrena o les ferides dels membres amputats i també per evitar certes infeccions. En afegir mandràgora al *Sant*



Vi, aquest adquiria les seves propietats analgèsiques i sedants, que es combinaven amb les de l'alcohol. Aquesta combinació de remeis podia ajudar als pacients a suportar millor els patiments, sense oblidar el paper del vi com a reconstituent. L'arrel de mandràgora també formava part d'un altre tractament: l'esponja soporífera, que, a més a més, contenia opi i d'altres plantes no especificades. L'opi conté alcaloides com la morfina, que li donen propietats sedants i analgèsiques. L'esponja soporífera s'utilitzava en les operacions d'amputació que es feien als malalts en cas necessari. Per aquest motiu, pensem que era un tractament adequat. I alhora, això era reforçat pel fet que era obligatori que fossin efectuades per metges contractats per l'orde i no pels mateixos religiosos. La dieta facilitada pels Antonians, que era rica en proteïnes, ja que contenia carn de porc, i pa lliure de sègol, garantia una bona alimentació pels malalts. Aquests pans han passat a la posteritat com a *pans de Sant Antoni*, que encara es reparteixen en certes poblacions durant les festes tradicionals dedicades a aquest Sant.

4. El cicle biològic de *Claviceps purpurea*, el fong paràsit responsable de l'ergotisme, és força complex, ja que és diplohaplofàsic amb tres generacions: dos esporòfits i un gametòfit. La part que conté els alcaloides, els principis actius, és l'escleroci, una part endurida formada pel miceli del fong i el gra de sègol infectat i deteriorat, conegut com a banya de sègol. Tot i que l'escleroci presenta diferents components químics, el principal n'és l'ergotamina, un alcaloide del grup de les ergolines, caracteritzades per estar constituïda per quatre cicles, que tenen a veure amb l'indol i la quinoleïna. En el cas de l'ergotamina s'hi afegeix una part polipeptídica. És important recalcar que el carboni asimètric 8 de la quinoleïna la converteix en estereoisòmer que li dona la propietat de desviar la llum polaritzada a l'esquerra (levogira), que és la causa de la seva activitat farmacològica.

5. L'ergotamina actua al sistema nerviós vegetatiu simpàtic, concretament sobre els receptors α_1 situats a les cèl·lules musculars llises d'una sinapsi entre una neurona i una d'aquestes cèl·lules (placa motora). Els receptors α_1 són estimulats pel neurotransmissor noradrenalina i l'hormona adrenalina, que és molt semblant. Els receptors sinàptics, com és el cas de l' α_1 , són proteïnes transmembrana i, per tant, compten amb la important propietat de l'especificitat. L'ergotamina té un efecte vasoconstrictor molt semblant al de la noradrenalina (o adrenalina) perquè té una part de la seva estructura química gairebé idèntica a aquests compostos, de tal manera que es pot unir a la part específica d'aquest receptor. En el model tridimensional que hem creat, es mostra clarament, en color verd, aquesta part comuna, demostrant així per què actua d'aquesta manera. L'ergotamina també és coneguda com a antagonista de la noradrenalina (o adrenalina) perquè quan està unida al seu receptor, no deixa fer l'efecte vasoconstrictor de l'adrenalina, i aquesta només pot interactuar amb receptors d'altres tipus, com els β , de manera que només fa vasodilatació (fenomen de Dale). Com a vasoconstricció, només queda l'efecte de l'ergotamina, que pot ser més o menys accentuat tot depenent de la dosi d'aquesta.



L'ergotamina, l'adrenalina i la noradrenalina produeixen la vasoconstricció dels vasos sanguinis, sobretot perifèrics, de la següent forma: en unir-se als receptors α_1 , provoquen un canvi en aquestes proteïnes que es transmet a una proteïna de l'interior de la membrana cel·lular anomenada G_q , que s'activa, escindint-se una de les seves subunitats, que s'uneix a una proteïna de la membrana anomenada PLC, un enzim, que, a partir de fosfolípids, sintetitza IP_3 , que fa el paper de segon missatger, que al seu torn activa receptors del reticle endoplasmàtic, provocant la sortida de Ca^{2+} al citosol. El gran augment de concentració de Ca^{2+} causa la contracció de l'actina-miosina, ocasionant així la constricció dels vasos sanguinis (perifèrics o del cervell) o de la musculatura de l'úter.

6. Els derivats de la banya de sègol han tingut tanta importància farmacològica que fins i tot s'ha fomentat el seu cultiu a gran escala, sigui parasitant artificialment el sègol, o bé més modernament mitjançant la fermentació industrial on, directament sense haver d'infectar el cereal, s'obté els alcaloides a partir de *Claviceps purpurea*. De fet, a Espanya, el primer mètode de cultiu, va tenir una gran importància amb l'empresa gallega Zeltia, que, a més a més d'exportar els esclerocis del fong, produïa diversos fàrmacs a partir d'ells, com per exemple el PanErgot. L'experimentació amb àcid lisèrgic, un derivat d'aquests alcaloides, va portar a Hofmann, de l'empresa Sandoz, a descobrir l'LSD, un potent al·lucinogen que ben aviat es va estendre com a droga.

Actualment, encara tenen molta importància els derivats de l'ergotamina que intervenen en el tractament del part i les seves possibles complicacions. Tanmateix, nosaltres sobretot ens hem ocupat de les propietats antimigranyoses. Les entrevistes que hem fet a persones que pateixen migranya mostren que, darrerament, s'intenta evitar la prescripció de fàrmacs que contenen ergotamina pels seus efectes secundaris, tot i que no sempre és possible, ja que la migranya és una malaltia molt específica. Generalment, les receptes mèdiques, tendeixen a substituir els derivats ergotamínics per triptans, perquè també són fàrmacs més potents que els AINEs, tot i que tenen igualment efectes secundaris considerables. No hem trobat relació entre el tipus de migranya i els medicaments utilitzats. Per exemple, en els casos de migranya amb aura, el tipus més freqüent entre els entrevistats, hem pogut constatar que es poden prendre qualsevol mena de fàrmac, des d'AINEs fins a triptans i derivats de l'ergotamina. Cal recalcar que els diversos pacients no havien rebut gaire informació sobre els efectes secundaris de l'ergotamina. No es pot descartar del tot, però, l'ergotamina, ja que, en determinats casos, és l'únic tractament que resulta efectiu.

7. Hem treballat, a la pràctica de laboratori a la Universitat de Barcelona, amb proteïnes de pròstata de rata, atès que no hem pogut experimentar amb receptors α_1 , que són proteïnes, i, com a tals, tenen una especificitat. Hem pogut copsar que aquesta metodologia es podria aplicar perfectament en aquest cas. Per exemple, es podria determinar si una mostra qualsevol de teixit animal conté aquests receptors, comparant allora mostres de diverses edats, mitjançant anticossos específics per als receptors α_1 .



Hem entès la versatilitat de les aplicacions que poden tenir les tècniques Western Blot, donat que es basen en l'especificitat de les proteïnes: enzims, receptors sinàptics, receptors hormonals, anticossos, etc.

La proteïna té un lloc específic de reconeixement format per una seqüència d'aminoàcids, que ve indicat per l'estructura química de la molècula que l'activa. De la mateixa manera que els anticossos identifiquen el seu antigen específic quan aquest s'hi uneix o un enzim s'acobla al seu substrat per la seva part específica, anomenada centre actiu, és així com l'ergotamina aconseguix unir-se amb el receptor α_1 . Les proteïnes, per ser funcionals, han de tenir una estructura tridimensional; per tant, les molècules que reconeixen han d'encaixar-hi. Aquest fet l'hem intentat il·lustrar construint la forma en tres dimensions de l'ergotamina i la noradrenalina i assenyalant clarament la part comuna, que és la que s'uneix al receptor α_1 .



15. REFERÈNCIES

- [1] BAÑON, D. *Albert Hoffman y el descubrimiento del LSD*. VIX. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://www.vix.com/es/btg/curiosidades/4268/albert-hofmann-y-el-descubrimiento-del-ld>
- [2] BARGER, G. (1931). *Ergotismus gangraenosus*. Consultat el 8 / Novembre / 2018, a <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Barger.TIF>
- [3] BARNIOL LÓPEZ, M. (2013). *Sant Antoni Abat a Catalunya en els segles XIV-XV: relat, devoció i art*. Tesi doctoral. Departament d'Art i Musicologia. Universitat Autònoma de Barcelona.
- [4] BBC NEWS. (2017). La insólita historia tras el descubrimiento del LSD y qué tiene que ver con el día de la bicicleta. *BBC*, Mundo. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://www.bbc.com/mundo/noticias-39641382>
- [5] BEVZUK, A. (2017). *озонь*. Consultat el 19 / Novembre / 2018, a <https://artage.io/en/image-1758979>
- [6] BIO X CELL. *Guide to the structure and classification of antibodies*. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://bxcell.com/antibody-structure/>
- [7] BRITISH MYCOLOGICAL SOCIETY, THE. (2007). *A higher-level phylogenetic classification of the Fungi*. Consultat el 5 / Setembre / 2018, a <https://pubag.nal.usda.gov/pubag/downloadPDF.xhtml?id=13226&content=PDF>
- [8] BRUNETON, J. (2001). *Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales*. Editorial Acribia, Zaragoza, Edición 2.
- [9] CANDELA JURADO V., FERNÁNDEZ-CANCIO, A. & MANRIQUE MENÉNDEZ E. (2001) *Reconstrucciones dendroclimáticas en España. Comparación con datos históricos*. Actas del III Congreso Forestal Español, Tomo I: 391-397. Sociedad Española de Ciencias Forestales, Junta de Andalucía, Granada.
- [10] CANDELA JURADO, V., MANRIQUE MENÉNDEZ, E., FERNÁNDEZ-CANCIO, A., & GENOVEVA FUSTER, M. (2001). Análisis de la variabilidad climática de los últimos siglos en España a partir de reconstrucciones dendroclimáticas. Comparación con la situación actual. *Cuad. Soc. Esp. Cien. For.*, 12: 77-81.
- [11] CARRASCO TEZANOS, A. (2015). *El clima en la meseta sur y la comarca de Alcalá, 1300 - 1600*. Dins: *Clima y medio ambiente en las tierras de Madrid en la Edad Media*. Cristina Segura Graiño (Ed.): p. 101-121. A.C. Almudanya, Madrid.
- [12] CASTELL GRANADOS, P. (2013). *Orígens i evolució de la cacera de bruixes a Catalunya (segles XV-XVI)*. Tesi doctoral. Programa de doctorat "Societat i Cultura". Departament d'Història Medieval, Paleografia i Diplomàtica. Facultat de Geografia i Història. Universitat de Barcelona.
- [13] CERNER MULTUM™. *Ergotamine*. Consultat el 6 / Agost / 2018, a <https://www.drugs.com/mtm/ergotamine.html>



- [14] COLETO, J.M., BARTOLOMÉ, T. & VELÁZQUEZ, R. (2017). *La agricultura y la ramadería extremeñas en 2016*. Capítulo 14: Historias de plantas (III): La historia del centeno. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Escuela de Ingenierías Agrarias. Universidad de Extremadura. Badajoz.
- [15] COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA. PEDIAMÉCUM. (2015). *Ergotamínicos: ergotamina / dihidroergotamina*. Consultat el 6 / Agost / 2018, a <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Ergotaminicos.pdf>
- [16] COSTA FREIRE, L. M. (2015). *Reflejos de San Antonio: Análisis de la producción artística en Salvador de Bahía como agente mantenedor de una tradición*. Tesis doctoral. Departament de Pintura. Facultat de Belles Arts de San Carlos. Universitat Politècnica de València. València. Espanya.
- [17] COSTA PAGÈS, J. (2017). Riscos dels medicaments en la insuficiència cardíaca. Butlletí d'informació terapèutica. 28, 6. Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut. Consultat el 6 / Agost / 2018, a http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/BIT_vol-_28_n6_Riscos-dels-medicaments-en-la-insuficiencia-cardiaca-.pdf
- [18] CRUZ VERDE. *Ergotamina*. Buscador de medicaments. Consultat el 6 / Agost / 2018, a <http://www.cruzverde.cl/buscador-de-medicamentos/principio-activo/ergotamina>
- [19] DÍAZ GONZÁLEZ, T.E., FERNÁNDEZ-CARAVAJAL ÁLVAREZ, M. C. & FERNÁNDEZ PRIETO, J. A. (2004). *Curso de Botánica*. Ediciones Trea, S. L., Gijón.
- [20] DOCTORALIA. *Cafergot - Prospecto, efectos adversos, preguntas frecuentes*. Consultat l'11 / Novembre / 2018, a <https://www.doctoralia.com.mx/medicamento/cafergot-52874>
- [21] DURAN I SANPERE, A. (1972). *Llibre de Cervera*. Capítol 2: *Comanda i església de Sant Antoni*. Ed. F. Camps Calmet, Tàrraga.
- [22] EL HERBOLARIO. *La Mandrágora de brujas y hechizeros*. Consultat el 24 / Octubre / 2018, a <http://elherbolario.com/y-ademas/magia-y-tradicion/item/723-la-mandragora>
- [23] ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA. (1998). *Antibody*. Biochemistry. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://www.britannica.com/science/antibody>
- [24] ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA. (2009). *Growth factor*. Biochemistry. Consultat el 23 / Agost / 2018, a <https://www.britannica.com/science/growth-factor>
- [25] FERNÁNDEZ, I. (2018). Vuelve el LSD a los 75 años del primer 'viaje'. *El Mundo*. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://www.elmundo.es/papel/historias/2018/04/19/5ad7408be2704e924a8b45be.html>
- [26] FERREIRA PALOMO, I. (2017). ¿Qué es la Actina?. *Hidden Nature*. Consultat el 23 / Agost / 2018, a <https://www.hidden-nature.com/que-es-la-actina/>



- [27] FISH, A. (2012). *Claviceps*. Consultat el 7 / Novembre / 2018, a <https://flic.kr/p/da6rxa>
- [28] FRANQUESA GASOL, J. (1891). *Anales de Cervera*. Tom. I. Capítol XI: *Iglesia, Hospital y Casa o Encomienda de San Antonio Abad*. Ed. C. Miró, Barcelona.
- [29] G-BIOSCIENCES®. (2017). *Western blot blocking: tips and tricks for blocking agents*. Consultat el 21 / Setembre / 2018, a <https://info.gbiosciences.com/blog/western-blot-blocking-tips-and-tricks-for-blocking-agents>
- [30] GIL MUÑOZ, J. (2016). *Brujería y ergotismo en Salem*. Blog Radical Barbatilo. Consultat el 9 / Agost / 2018, a <http://radicalbarbatilo.blogspot.com/2016/10/brujeria-y-ergotismo-en-salem.html>
- [31] GOYA, F. (1797 - 1798). *Witches Sabbath*. Consultat el 6 / Novembre / 2018, a https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Francisco_de_Goya_y_Lucientes_-_Witches_Sabbath_-_Google_Art_Project.jpg
- [32] GRÜNEWALD, M. (1512 - 1516). *Temptation of Saint Anthony*. Consultat el 6 / Novembre / 2018, a https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mathis_Gothart_Gr%C3%BCnewald_018.jpg
- [33] GUERRERO, R., BERLANGA, M. & PUCHE, C. (2017). Microbios alucinógenos: 'Las tentaciones de san Antonio', del Bosco. *Mètode*, 93: 120-121.
- [34] GULIS, M. (2015). Las brujas de Salem: ¿y si fue un hongo el culpable de todo? *20 minutos*. Consultat el 9 / Agost / 2018, a <https://blogs.20minutos.es/ciencia-para-llevar-csic/2015/09/29/las-brujas-de-salem-y-si-fue-un-hongo-el-culplable-de-todo/>
- [35] HEMICRANEAL®. *Prospecto Hemicraneal comprimidos*. Consultat el 23 / Agost / 2018, a <https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/p/39228/Prospecto>
- [36] HORTON, R. & diversos autors. (2008). *Biochemie. Biologie*. Editorial Pearson Studium. Consultat el 13 / Novembre / 2018, a https://pt.wikipedia.org/wiki/Segundo_mensagemiro
- [37] ICU-VITA. *Migra Ergofalea*. Consultat el 23 / Agost / 2018, a <http://www.icuvita.com.uy/esp/vademecum/40/migra-ergofalea>
- [38] ILLANA-ESTEBAN, C. (2009). El cornezuelo del centeno (II): brujería, medicina y contenido en alcaloides. *Bol. Soc. Madrid*, 33: 263-272.
- [39] ITIS. *Secale cereale*. Consultat el 18 / Agost / 2018, a https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=42090#null
- [40] JENNINGS, S. (2018). *Opium poppies in Dorset*. Consultat el 29 / Novembre / 2018, a <https://flic.kr/p/28WNofg>
- [41] JUNTA DE ANDALUCÍA. *Informe variedades locales Doñana*. Consultat el 16 / Agost / 2018, a https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/4_centeno_avena_maiz.pdf
- [42] KOBEL, C. (2014). *Mutterkorn (Claviceps purpurea)*. Consultat l'11 / Novembre / 2018, a <https://flic.kr/p/opsszh>



- [43] KOHLER, F. E. (1897). *Köhler's Medizinal-Pflanzen*. Consultat el 5 / Desembre / 2018, a https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Claviceps_purpurea_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-185.jpg
- [44] LITTER, M. (1975). *Compendio de farmacología*. Capítol 15: *Drogas autonómicas. Agentes adrenérgicos o simpaticomiméticos*. Capítol 16: *Agentes bloqueantes adrenérgicos o simpaticolíticos*. Capítol 40: *Drogas Ocitócicas*. Editorial El Ateneo, Buenos Aires.
- [45] LLADONOSA PUJOL, J. (1974). *Noticia histórica sobre el desarrollo de la Medicina en Lérida*. Colegio de Médicos de Lérida, Lleida.
- [46] LLOBET PORTELLA, J. M. (1998). *Els cerverins, els diables i les bruixes (segles XV-XIX)*. V Jornades d'Estudis d'Història, Religiositat popular a Catalunya i els Pirineus: 249-272. UNED, Cervera.
- [47] LUCAYA IMBERT, A. (1927). El Sant Hospital de Cervera. *Butlletí del Sindicat de Metges de Catalunya*, 79.
- [48] MARTIN, I. (2013). *Esquema d'una sinapsi*. Consultat el 4 / Desembre / 2018, a <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sinapsi-mut-ca.svg>
- [49] MARTÍNEZ, E. *El opio y los opiáceos, tipos y efectos*. Consultat el 29 / Novembre / 2018, a <https://www.psicoactiva.com/blog/el-opio-y-los-opiaceos/>
- [50] MAYO CLINIC. (2016). *La migraña con aura*. Consultat el 9 / Novembre / 2018, a <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/migraine-with-aura/multimedia/migraine-aura/vid-20084707>
- [51] MICROMEDEX®. *Medications for Migraine*. Consultat el 6 / Agost / 2018, a https://www.drugs.com/condition/migraine.html?page_number=2
- [52] MORAN SUÁREZ, I. (1996). El fuego de san Antonio: estudio del ergotismo en la pintura del Bosco. *Asclepio*, 48 (2): 173-193
- [53] PHARMAKOTEKA. *Pan Ergot inyectable*. Col·lecció de Farmàcia Serra-Mandri. Consultat el 5 / Setembre / 2018, a <http://www.ub.edu/pharmakoteka/node/26834>
- [54] PHARMAONLINE. *Hemicraneal tablets*. Consultat l'11 / Novembre / 2018, a https://pharmaonline.tv/en/product_info.php?info=p24_hemicraneal-tablets.html
- [55] PUJOL PALOL, M. (2008). *Les plantes cultivades I. Cereals: El segle o sègol*, p. 271-294. Capellades, 2a Edició.
- [56] QUESADA DÍAZ, A. & ORTEGA DÍAZ, A. (2011). El cornezuelo del centeno a lo largo de la historia: mitos y realidades. *Pasaj. Cienc.* 14: 16-25.
- [57] REVISTA ESPORES. (2013). La màgia de la mandrágora. *Espores*. La veu del botànic. Consultat el 7 / Novembre / 2018, a <http://espores.org/es/plantas/la-magia-de-la-mandradora.html>
- [58] ROCKLAND™. *Fit-for-Purpose Antibodies*. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://rockland-inc.com/fit-for-purpose-antibodies.aspx>

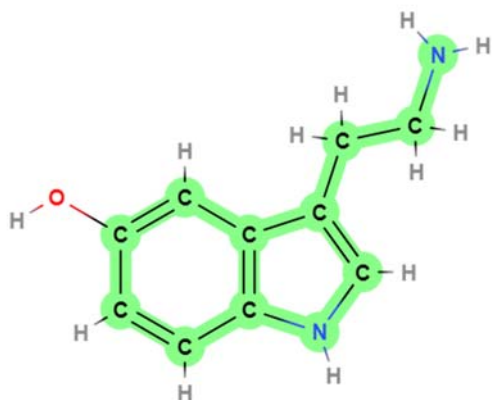


- [59] ROTHLIN, R. & TESSLER, J. (2004). *Farmacología I. Adrenérgicos y antiadrenérgicos*. Consultat l'11 / Novembre / 2018, a <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/apunte-farmacologia-del-sistema-adrenergico.pdf>
- [60] SCHUMANN, G.L. (2000). *Ergot of the rye*. Traduït per GALLEGO, E. & SÁNCHEZ, J. (2008). The Plant Health Instructor. Consultat el 26 / Abril / 2018, a <https://www.apsnet.org/edcenter/intropp/lessons/fungi/ascomycetes/Pages/ErgotEsp.aspx>
- [61] SERVEI CATALÀ DE LA SALUT. (1999). Tractament de la migranya. *Butlletí d'informació terapèutica*. 11, 8. Generalitat de Catalunya. Consultat el 6 / Agost / 2018, a http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v11_n08.pdf
- [62] THERMOFISHER SCIENTIFIC. *Introduction to secondary antibodies*. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://www.thermofisher.com/es/es/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/introduction-secondary-antibodies.html>
- [63] TODOCOLECCIÓN. (2006). *Targeta publicitaria*. Consultat el 5 / Setembre / 2018, a <https://www.todocoleccion.net/coleccionismo-carteles-pequenos/targeta-publicitaria~x128363639>
- [64] TYLER, V. E., BRADY, L. R., & ROBBERS, J. E. (1979) *Farmacognosia*. Alcaloides. Editorial El Ateneo, Buenos Aires.
- [65] VEIGA, A. (2013). *Western Blot*. Introducción y optimización. Abcam®. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://docs.abcam.com/pdf/events/spanish-wb-webinar.pdf>
- [66] VELASCO MAÍLLO, H.M. (2009). Naturaleza y cultura en los rituales de San Antonio. *Revista de Dialectología y Tradiciones Populares*, 64 (1): 237-276.
- [67] VERDÉS PIJUAN, P. (1998). La carestia de blat de 1374-1376 a Cervera. *Miscel·lània cerverina*, 12: 5-23.
- [68] VILLA ALCÁZAR, L.F. (coord.) & diversos autors. (2008). *Medimecum. Guía de terapia farmacológica*. Editorial Adis.
- [69] WASHINGTON STATE DEPARTMENT OF AGRICULTURE. (2018). *Rye*. Consultat l'11 / Novembre / 2018, a <https://flic.kr/p/Nh4W9j>
- [70] WEB MD. (2017). Triptans for Migraine Treatment. Consultat el 29 / Setembre / 2018, a <https://www.webmd.com/migraines-headaches/triptans-migraines#2>
- [71] WEB MD. (2018). *Drugs to Treat Migraine Headaches*. Consultat el 9 / Novembre / 2018, a <https://www.webmd.com/migraines-headaches/migraine-treatment#1>
- [72] ZERMEÑO, F. (2004). Ergotamina. *Archivos de neurociencias*. 9, 3. Mèxic. Consultat el 6 / Agost / 2018, a http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-47052004000900007

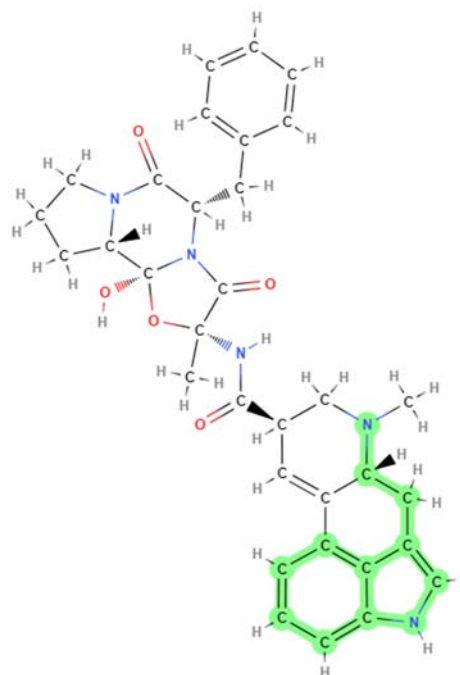


16. ANNEXOS

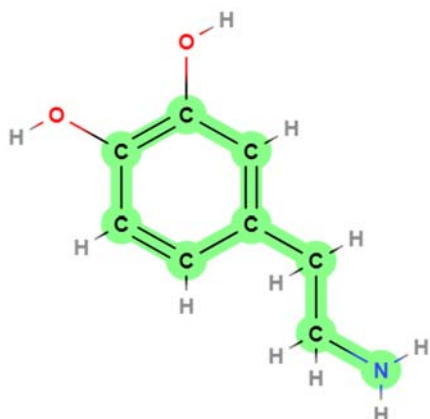
Annex I: Estructures de les catecolamines i la serotonina mostrant la part comuna amb l'ergotamina, marcada en verd



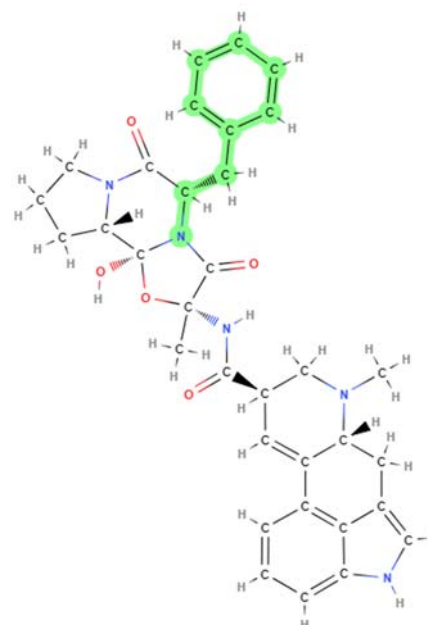
Imatge 29. Estructura química de la serotonina. [Edició pròpia a partir de MolView]



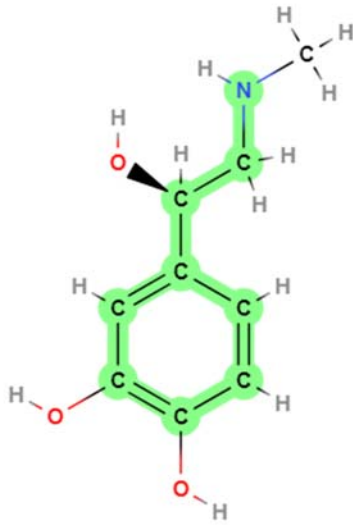
Imatge 30. Estructura química de l'ergotamina. [Edició pròpia a partir de MolView]



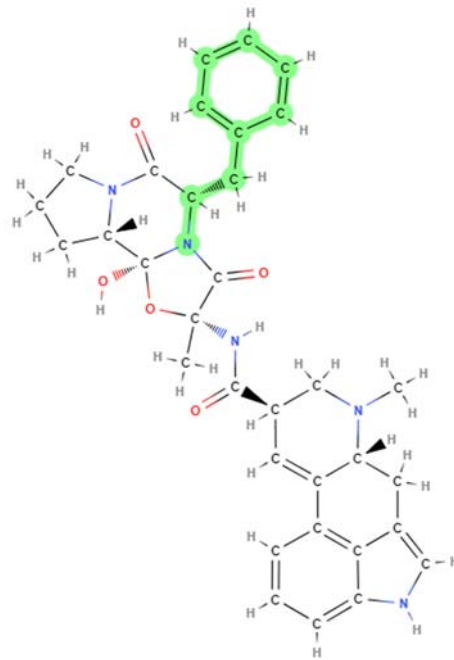
Imatge 31. Estructura química de la dopamina. [Edició pròpia a partir de MolView]



Imatge 32. Estructura química de l'ergotamina [Edició pròpia a partir de MolView]



Imatge 33. Estructura química de l'adrenalina. [Edició pròpia a partir de MolView]



Imatge 34. Estructura química de l'ergotamina. [Edició pròpia a partir de MolView]



Annex II: Prospekte del fàrmac PanErgot [63]

PAN. ERGOT

ALCALOIDES TOTALES DEL CORNEZUELO DE CENTENO

INDICACIONES:
Atonia uterina, hemorragias post-partum, hemorragias uterinas urgentes: manorragia y abortos. Alteraciones de la circulación, migraña, histeria, alcoholismo y nicotismo. Glaucoma y determinados trastornos de origen simpático.

DOSIFICACIÓN
20 a 40 gotas de una a tres veces al día, o bien una a tres ampollas diarias, según prescripción facultativa.

COMPOSICIÓN:
Cada c. c. de disolución (gotas) o cada inyectable contiene 0.5 mg. de alcaloides totales:
0,4 mg. de alcaloides insolubles (ergoloxina-ergotamina).
0,1 mg. de alcaloides solubles (ergometrina)

ENVASES: Frascos de 10 c. c.
Cajas de 5 ampollas de 1 c. c. cada una.
Cajas de 2 " de 1 c. c. " "
Cajas de 50 " de 1 c. c. " " (para clínica).

ADVERTENCIAS:
Esta especialidad sólo se despacha con receta. Consérvese en sitio fresco y al abrigo de la luz.

INSTITUTO BIO-QUÍMICO
//MIGUEL//
SERVET S.L.

todoColeccion

Imatge 35. Prospekte del fàrmac PanErgot. [63]



Annex III: Alcaloides de *Claviceps purpurea* comercialment importants i les seves aplicacions terapèutiques [38]

Alcaloide	Aplicacions terapèutiques
Ergotamina	Antimigranyós, utertònic, vasoconstrictor
Dihidroergotamina	Redueix la pressió arterial
Ergometrina	Utertònic
Dihidroergopeptina	Vasodilatador
Dihidro-α-ergocriptina	Antiparkinsonià, antihiperprolactinèmic
Bromocriptina	Antiparkinsonià, antihiperprolactinèmic
Cabergolina	Antiparkinsonià, antihiperprolactinèmic
Nicergolina	Redueix la pressió arterial, vasodilatador, antiparkinsonià, antialzheimer
Lisurida	Antiparkinsonià, antihiperprolactinèmic, antimigranyós
Tergurida	Antiparkinsonià, antihiperprolactinèmic
Pergolida	Antiparkinsonià, antihiperprolactinèmic

Taula 2. Principals alcaloides de la banya de sègol i les seves propietats farmacològiques. [38]



Annex IV: Procediment complet de l'experiment

El procediment que hem dut a terme s'anomena Western Blot, i ens permet determinar si una proteïna en concret es troba dins d'una mostra, el seu pes molecular aproximat i la quantitat en què es troba respecte a altres molècules. Per tal d'aconseguir-ho, les mostres s'han de sotmetre a tres procediments: l'electroforesi, la transferència i la immunodetecció.

L'electroforesi és una tècnica que permet separar biomolècules per la seva massa molecular, mitjançant un gel (d'acrilamida) i un camp elèctric. Així, totes les molècules iguals avancen la mateixa distància i, per tant, formen bandes més o menys visibles a ull nu. Mitjançant un 'regle', una mostra amb proteïnes de les quals se'n sap la massa molecular que es fan córrer amb les mostres (amb què treballem), anomenades marcadors, podem determinar el pes aproximat de les proteïnes presents en les nostres mostres.

Tot seguit, es duu a terme la transferència gel-membrana, que utilitza el producte de l'electroforesi i transfereix les proteïnes a una membrana de nitrocel·lulosa o PVDF. Aquesta permet que es puguin fer entrar anticossos en contacte amb les mostres per dur a terme la immunodetecció. Com que els anticossos són específics per a una molècula en concret, aquests només s'uniran a la proteïna d'interès, si és que es troba a la mostra. Mitjançant una molècula quimioluminescent, és a dir, que emet llum en reaccionar, es pot detectar en una pel·lícula fotogràfica aquesta reacció i, per tant, determinar amb exactitud si la proteïna en qüestió es troba en la mostra original i quina de les bandes ocupa.

a. Objectius [26] [24]

En el nostre cas, les mostres són de pròstata de rata, i es vol saber si l'edat d'aquestes afecta els seus nivells d'actina i de factor de creixement, així que s'utilitzen mostres de rata vella i de rata jove. L'actina és una proteïna que, entre altres funcions, és un element clau en la contracció muscular, mentre que els factors de creixement són substàncies, generalment proteïnes, capaces d'activar el creixement, la divisió, la curació o la diferenciació cel·lulars.

b. Materials necessaris

- Recipient per a l'electroforesi
- Separadors d'electroforesi
- Pinta per al gel *stacking*
- Centrífuga



- Micropipetes
- Membrana de PVDF
- Casset i cubeta de transferència
- Agitador mecànic
- Pel·lícula fotosensible
- Mostres per a l'experiment
- Components dels gels d'electroforesi
 - Acrilamida
 - SDS
 - Tris HCl (pH=6,8)
 - Persulfat amònic
 - TEMED
- Marcador per a les mostres (SDS)
- Marcador per a l'electroforesi
- Tampó d'electroforesi
- Tampó de transferència
- Etanol
- Vermell Ponceau (tint)
- PBS i Tween 20 (rentat)
- Anticossos primaris i secundaris
- BSA (bloqueig)
- Luminol

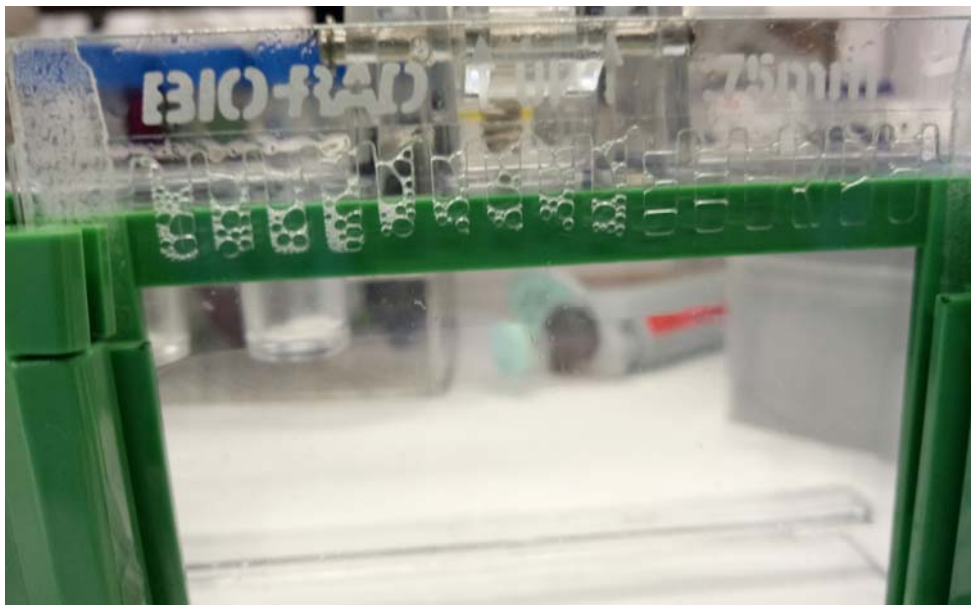
c. Procediment [6] [29] [58] [62] [65]

S'ha de provocar la lisi de les mostres de pròstata de rata, és a dir, el trencament i degradació de les cèl·lules i teixits que s'hi puguin trobar per tal d'accedir només a les proteïnes. Això es fa mitjançant un tampó de lisis, que facilita el procés, i el trencament mecànic d'aquestes estructures. Malgrat això, a nosaltres no se'ns permet treballar amb mostres directes d'animals de laboratori, així que les proteïnes ja estan aïllades abans de començar.



El gel per on les proteïnes passaran per tal de separar-se durant l'electroforesi està realment compost per dos gels diferents el gel *stacking* i el gel *running*. Els dos gels són necessaris per a optimitzar el resultat. El primer, en tenir una concentració baixa d'acrilamida i, en conseqüència, uns porus bastant grans, permet a totes les molècules desplaçar-se lliurement, i fa que arribin alhora a la separació entre els dos gels. Així ens assegurem que totes les molècules comencen al mateix temps a separar-se i que els resultats són fidedignes a la realitat. Llavors, el gel *running*, més concentrat i amb porus menors, és el que realment s'encarrega de separar-les pel seu pes molecular.

Primer es prepara el gel *running*, ja que s'ha de situar a sota, i es posa entre els separadors, les dues làmines entre les quals tindrà lloc l'electroforesi. Per fer l'experiment per duplicat, en preparam dos: un amb una concentració d'acrilamida de 7'5% i l'altre del 12'5%. Els dos separaran les proteïnes, però el primer, en tenir una concentració més baixa, tindrà els porus majors i, per tant, deixarà avançar més a les proteïnes. Aquests gels s'han de deixar polimeritzar, és a dir, que els monòmers d'acrilamida s'uneixin per formar realment el gel i, llavors, s'hi pot afegir el gel *stacking* al damunt. Aquest és d'una concentració del 3'3% i ha de polimeritzar de la mateixa manera, amb la diferència que s'hi ha d'afegir la 'pinta'. Aquest plàstic fa que el gel *stacking* agafi la seva forma, formant uns pous on s'inseriran les mostres que es volen separar.



Imatge 36. Gel preparat per l'electroforesi. [Font pròpia]

Un cop els dos gels estan polimeritzats i s'ha tret la pinta (vegeu imatge 36), ja estan preparats per dur a terme l'electroforesi. Per tant, s'han d'acabar de preparar les mostres que hi volem posar. Es faran córrer pel gel tres tipus de mostres: les de pròstata de rata vella i de rata jove i els marcadors, que fan de regle per saber les masses moleculars aproximades i per comprovar que el procés funcioni correctament. Totes elles es troben en uns tubs petits anomenats Eppendorfs.



Hi ha un segon marcador, que s'ha d'afegir a les mostres. Conté dodecilsulfat sòdic (SDS) i, a part de desnaturalitzar les proteïnes, una molècula d'aquest compost s'uneix a la proteïna cada dos aminoàcids de la segona. Per tant, s'estableix una relació de proporcionalitat directa entre la llargada de les proteïnes, és a dir, el nombre d'aminoàcids que tenen, i les molècules d'SDS que s'hi uneixen. Com que aquestes molècules carreguen a la proteïna negativament, la seva càrrega també serà proporcional al nombre d'aminoàcids i, per tant, a la seva massa molecular. Aquest marcador també conté altres components necessaris, com un tampó per regular el pH de les mostres o el blau de bromofenol, que s'utilitza com a tint per veure avançar les mostres en el gel.

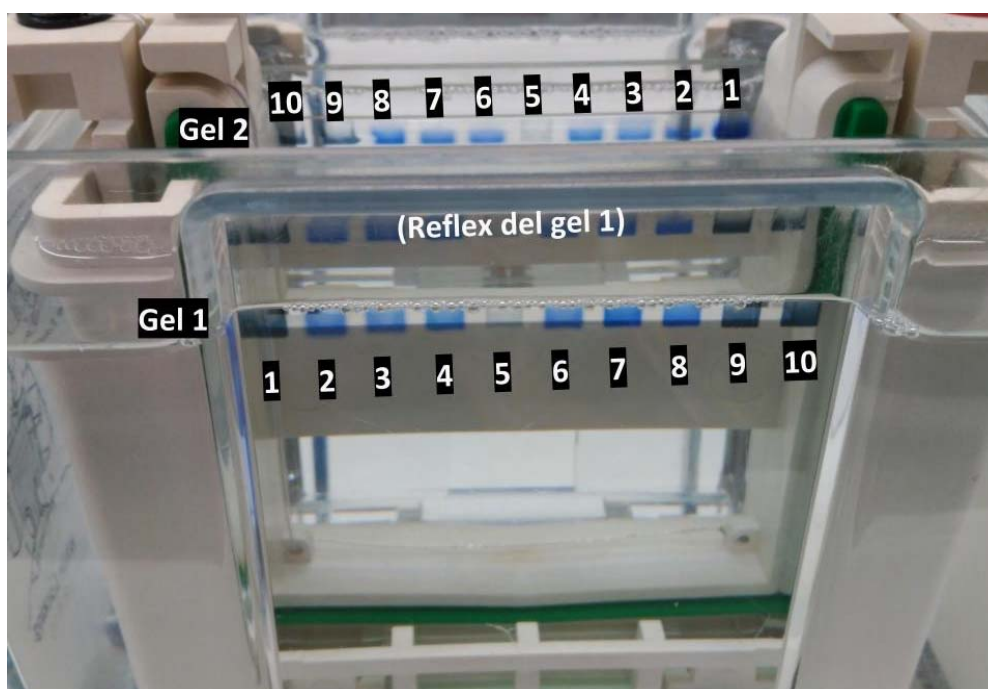
Un cop s'ha afegit aquest marcador, les mostres s'han de bullir per desnaturalitzar del tot les proteïnes. Mitjançant aquest procés, perden la seva estructura inicial i, passen a estructura primària, és a dir, lineal, i així poden passar pels porus del gel en igualtat de condicions, sense tenir en compte els radicals. No tindran totes la mateixa càrrega, però sí que és proporcional a la seva llargada i, per tant, totes seran atretes per un pol positiu en la mateixa mesura. L'únic factor diferenciant és, doncs, la seva llargada, que els permetrà passar pels porus del gel amb més o menys dificultat.

Tot seguit, es centrifuguen les mostres per acabar de barrejar el contingut dels Eppendorfs i aconseguir que siguin homogènies (vegeu imatge 37). Un cop barrejades, ja podem fer córrer les mostres, anotant l'ordre en què es posen en el gel per identificar-les després.



Imatge 37. Eppendorfs a la centrifuga. [Font pròpia]

Els gels amb l'estructura separadora es posen en un recipient específic per l'electroforesi i aquest s'omple amb tampó d'electroforesi. Es carreguen les mostres preparades als pous mitjançant una micropipeta per carregar el mateix volum de mostra a cadascun. La imatge i la taula a continuació mostren el contingut de cada pou.



Imatge 38. Posició dels pous en els gels. [Font pròpia]

Número de mostra	Gel 1 (7'5%)	Gel 2 (12'5%)
1	Marcador SDS (error)	Marcador
2	Jove + α -amilasa	Jove + α -amilasa
3	Jove + amilasa	Jove + amilasa
4	Jove + fosforilasa	Jove + fosforilasa
5	Jove + marcador (error)	Jove + marcador (error)
6	Vella + α -amilasa	Vella + α -amilasa
7	Vella + amilasa	Vella + fosforilasa
8	Vella + fosforilasa	Vella + amilasa
9	Marcador	Marcador
10	Marcador	Marcador

Taula 3. Posició de les mostres en l'electroforesi. [Font pròpia]

El primer marcador del gel 1 és un error, ja que, en comptes del regle que utilitzem per verificar l'electroforesi, s'hi ha afegit el marcador de les mostres (SDS) sense voler. Les mostres cinc també tenen un error, ja que s'ha afegit el regle en lloc de SDS a la mostra. Per tant, aquests tres pous no es tindran en compte durant l'experiment, ja que no són



vàlids. Els enzims afegits a les mostres, amilases i fosforilases, actuen simplement com a controls per comprovar que els resultats siguin iguals en els tres casos i que l'experiment hagi funcionat correctament.

Per a què les mostres corrin, s'ha de crear un camp elèctric al recipient, connectant els dos pols al lloc correcte (vegeu imatge 39). Aquest pas és l'inici de l'electroforesi. En estar carregades negativament en proporció al seu pes molecular, totes les proteïnes seran atretes cap al pol positiu de forma gairebé uniforme, ja que les càrregues pròpies són menyspreables en relació al total. Així doncs, les molècules de menor pes molecular tindran més facilitat per moure's entre els porus del gel i es desplaçaran més, formant bandes més avall que les proteïnes d'elevat pes molecular.



Imatge 39. Electroforesi en curs. [Font pròpia] Cable vermell: pol positiu. Cable negre: pol negatiu.

Un cop les proteïnes estan separades per la seva massa molecular, però encara dins del gel, aquestes han de ser transferides a una membrana on es puguin marcar les proteïnes amb anticossos, ja que això no és possible en el gel. La membrana serà d'un polímer anomenat PVDF (Polifluorur de vinilidè), que s'ha de tractar amb etanol abans del procediment. Perquè la transferència tingui lloc, també s'empra un camp elèctric. Les proteïnes en el gel segueixen carregades negativament, així que seran atretes per un pol positiu. Per tant, s'han de posar els components necessaris en un ordre específic (vegeu imatge 40) perquè es transfereixin correctament.



Imatge 40. Ordre dels components per a la transferència. [65]

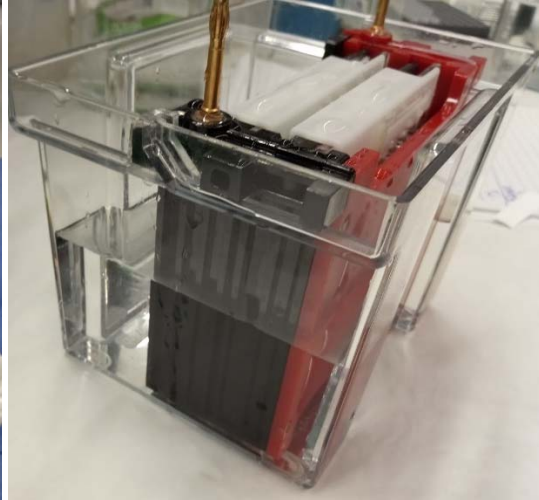
Com que la membrana de PVDF es troba entre el gel i el pol positiu, les proteïnes es transferiran a sobre d'aquesta en crear el camp elèctric. Tots els elements es situen a



dins d'un recipient de plàstic anomenat casset, que es posa al seu temps en una cubeta de vidre, ple de *buffer* de transferència, un tampó que assegura les condicions òptimes per al procediment, i on es genera el camp elèctric que transferirà les proteïnes a la membrana (vegeu imatges 41 i 42).

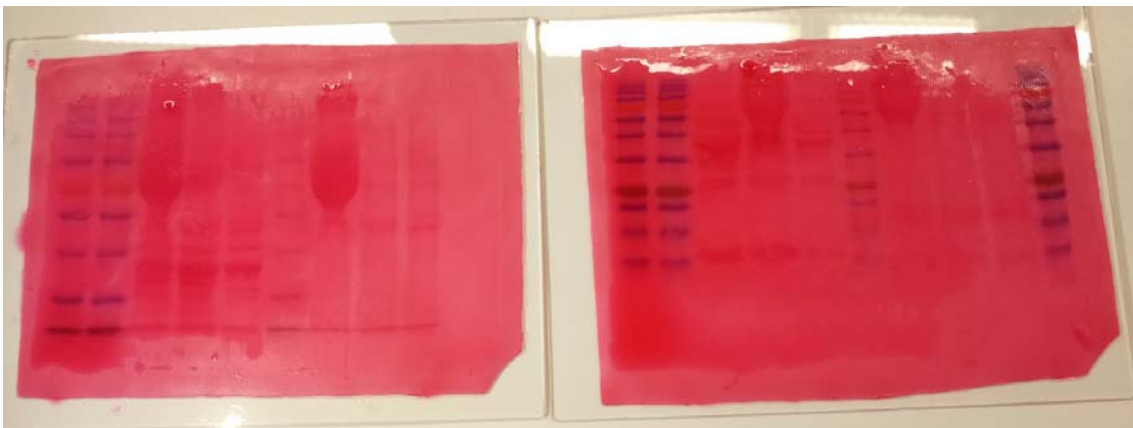


Imatge 41. Casset amb els components apilats. [Font pròpia]



Imatge 42. Cubeta a punt per fer la transferència. [Font pròpia]

Després de la transferència, totes les bandes del gel es troben ja a la membrana. Per assegurar que la transmissió ha estat exitosa, es tenyeix la membrana amb Vermell Ponceau, un colorant sintètic que ens permet veure les bandes de proteïnes (vegeu imatge 43).

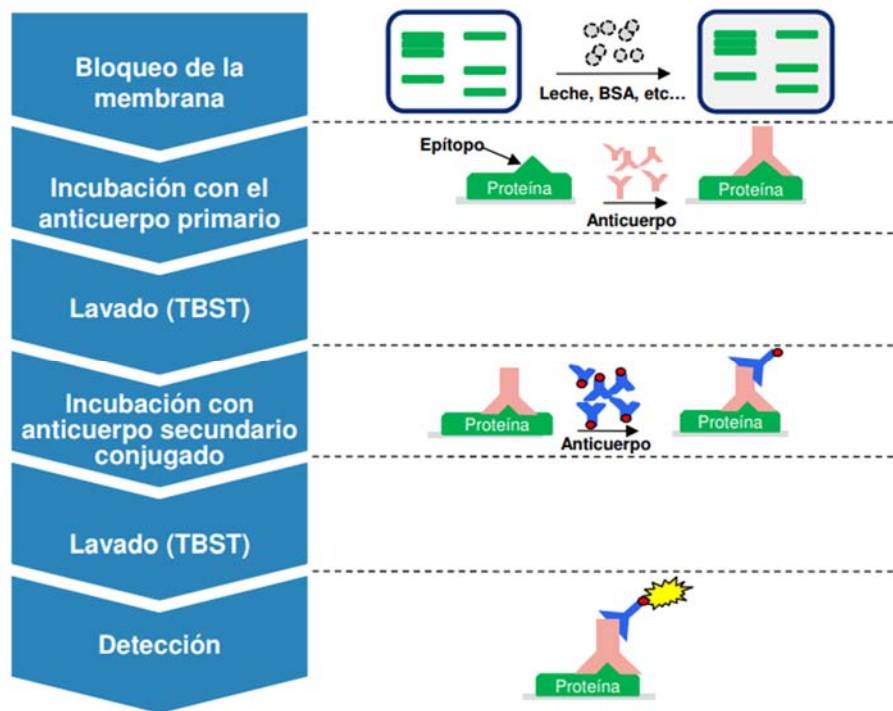


Imatge 43. Membranes tenyides amb vermell Ponceau. [Font pròpia] Les bandes més definides i alineades són els marcadors.

En veure que tot ha funcionat correctament, passem a afegir els anticossos per a la immunodetecció. Abans, però, s'han de realitzar diversos rentats amb PBS (tampó fosfat salí) i Tween 20 (polisorbato 20, que s'utilitza com a detergent) per tal de destenyir el Vermell Ponceau. Un altre pas previ a afegir els anticossos és el bloqueig de la membrana. Els anticossos, en ser específics, s'uniran només a la proteïna que desitgem



trobar, però també podrien quedar enganxats a zones buides de la membrana de PVDF de forma no específica. Per evitar això, els mètodes de bloqueig cobreixen la membrana sense interferir amb cap de les proteïnes i asseguren que els anticossos s'uneixin només de forma específica. Els agents bloquejants més utilitzats són la llet i el BSA (Albúmina del sèrum boví). En el nostre cas, fem servir la darrera. S'afegeix en una concentració del 5% a una mescla de PBS i Tween 20 i es deixa bloquejar durant una hora a l'agitador mecànic. A la imatge 44, trobareu tots els passos necessaris per a la immunodetecció.



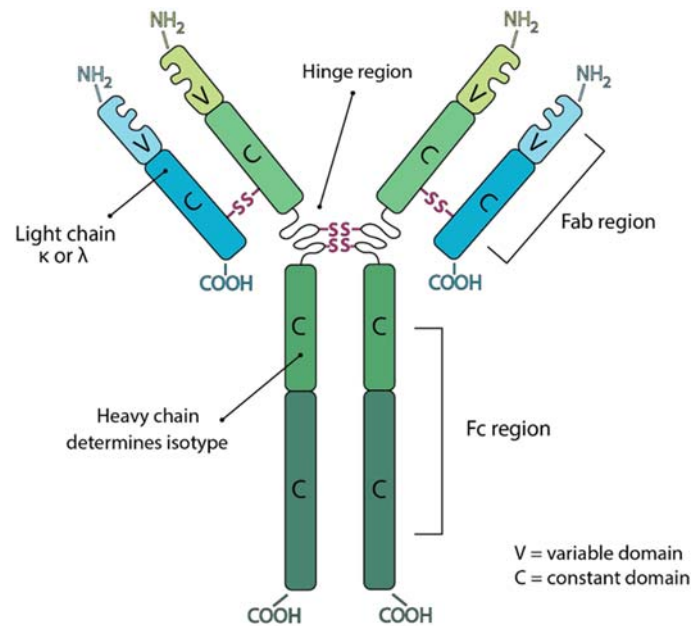
Imatge 44. Seqüència de la immunodetecció. [65]

Amb la membrana bloquejada, ja podem afegir els anticossos. Hi haurà dos tipus: els anticossos primaris, que s'uniran de forma específica a la proteïna que volem trobar, i els secundaris, que s'uniran als primaris i els quals porten incorporat un enzim anomenat HRP (peroxidasa de rave rusticà), que provoca l'oxidació de certs compostos quimioluminescents, produint així llum. Com hem mencionat, les molècules que es busquen són actina i factor de creixement, una a cada membrana. No importa a quina es busqui cadascuna perquè les mostres de les dues membranes són les mateixes, i per tant contindran les mateixes proteïnes.

Per tant, a una membrana s'afegirà l'anticòs primari anti- β -actina, perquè s'uneixi a aquesta proteïna i l'altra es banyarà en anticossos de VEGF (factor de creixement de l'endoteli vascular). Es deixen duran la nit perquè s'hi uneixin. Abans d'afegir els anticossos secundaris, s'han de fer tres rentats de 10 minuts amb la mescla de bloqueig (BSA, PBS i Tween 20) i un últim rentat només amb PBS i Tween 20. Es procedeix llavors a incorporar els anticossos secundaris.



L'estructura general d'un anticòs està formada per quatre cadenes proteiques agrupades en forma d'Y, dues de lleugeres i dues de pesades (vegeu imatge 45), unides a base d'enllaços disulfur. Les puntes d'aquesta s'anomenen fragment d'unió a l'antigen (regió Fab). Part d'aquest fragment és constant, és a dir, pràcticament igual per als anticossos produïts per la mateixa espècie, i la resta és variable, sent així el factor que diferencia els anticossos entre si i els permet identificar i unir-se a un antigen diferent i específic. El 'pal' de la Y s'anomena fragment cristal·litzable (regió Fc) i també és constant en els anticossos d'una determinada espècie.



Imatge 45. Estructura d'un anticòs. [6]

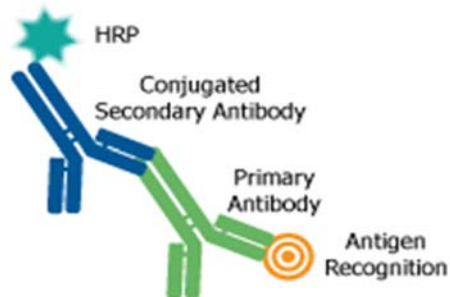
Com hem dit, els anticossos primaris s'uneixen a la molècula que desitgem trobar. Aquests anticossos estan generats en alguna espècie concreta, les més comunes són el conill, el ratolí i la rata. Un anticòs antiactina provinent de conill, per exemple, podrà detectar i unir-se a actina de diferents espècies: rata, porc, humà, etc. Llavors, perquè s'hi uneixi l'anticòs secundari, aquest ha de ser específic contra l'espècie productora del primer anticòs. Seguint amb l'exemple, un anticòs secundari podria ser anticonill generat en qualsevol altra espècie. Les espècies més utilitzades per a produir anticossos secundaris són el conill, la cabra i l'ase.

Els anticossos primaris s'obtenen injectant a un organisme la substància contra la qual es vol fer l'anticòs, obligant-lo així a produir aquests anticossos per lluitar contra els antígens. Els secundaris, en canvi, són obtinguts mitjançant la injecció d'anticossos primaris d'una altra espècie a un organisme, provocant la producció d'anticossos de la mateixa manera. Aquests seran efectius per a qualsevol anticòs de la primera espècie, ja que la part reconeguda és constant en tots ells.

Per tant, un cop afegim els anticossos secundaris desitjats, aquests identificaran els primaris de l'espècie que tenen com a objectiu i s'hi uniran, formant una estructura com



la de la imatge 46. La part on s'ajunten els anticossos secundaris és la regió Fc de l'anterior, ja que la regió Fab segueix unida a la proteïna que volem identificar. Recordem que aquests anticossos estan conjugats amb l'enzim HRP, necessari perquè es produeixi la quimioluminiscència.



Imatge 46. Unió dels anticossos primari i secundari, l'antigen i l'HRP. [58]

d. Resultats

Tot seguit, es passa a la immunodetecció. En una sala completament fosca, s'afegeix luminol, una substància quimioluminescent que produeix llum en reaccionar amb l'enzim HRP. Aquesta llum pot ser detectada en una pel·lícula fotosensible que, per tant, pot captar els llocs on es produeix la reacció, i, d'aquesta forma, identificar quines bandes contenen les proteïnes buscades.



Imatge 47. Resultats de la immunodetecció. [Font pròpia] A la primera membrana s'hi ha detectat actina i, a la segona, factor de creixement.

Com es pot apreciar, les mostres de rata vella donen positiu en actina (imatge de l'esquerra), mentre que les de rata jove contenen factor de creixement (dreta). Gràcies a l'especificitat dels anticossos, hem pogut detectar amb total certesa la presència d'aquestes molècules en les mostres inicials.



Annex V: Entrevistes sobre la migranya

A continuació es troben les transcripcions completes de les entrevistes. S'ha anotat entre parèntesis tipus de medicament de cadascun dels fàrmacs, sense importar si l'entrevistat el coneixia o no.

Dona, 51 anys

1. Quant temps fa que pateixes migranya?

Des de l'agost del 1987.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

Depèn, perquè la meva migranya és provocada per un traumatisme cranioencefàlic. Jo tinc migranya quan tinc un atac d'estrès, de nerviosisme. Llavors, si tenim en compte que és per on circula la sang i hi ha un petit coàgul, la sang va més ràpida i xoca en no poder continuar el seu recorregut perquè és una mica més estret. Llavors, em provoca un mal de cap exagerat.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Depèn, si arribo a temps a prendre'm la medicació, estem parlant que aquesta medicació em deixa drogada com a mínim 30 minuts o una hora doncs ja està. Si no, pot durar un dia ben bo.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

Sí.

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

Prenc l'IMIGRAN injectable (triptan). Són uns vials injectables que s'utilitzen igual que els dispositius dels diabètics, per no portar una xeringa. Amb això em punxo i, en minuts, comença a fer el seu efecte: em deixa adormida totalment i al cap de mitja hora o una hora estic bé.

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No ho sé.

Home, 19 anys

1. Quant temps fa que pateixes migranya?

Fa 4 anys, quan en tenia 15.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

En canvis de temps, generalment de tardor a l'hivern, però passa esporàdicament.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Duren 2 o 3 dies si em quedo a casa, però amb medicaments 1.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

No, no tinc migranya amb aura.

**5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?**

Em prenc Antalgin (AINE).

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No.

Home, 17 anys**1. Quant temps fa que pateixes migranya?**

Des de 1r d'ESO, és a dir, des dels 12 anys (fa 5 anys).

2. Cada quin període de temps tens migranya?

De tant en tant, en proporció diria un cop cada mes (10 cops aproximadament però en èpoques d'estrès és molt més probable que m'agafi un atac).

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Si són atacs forts, duren mínim 6 hores, però n'he tingut que han durat fins a 12 hores.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

Sí, no hi veig bé i se m'adormen les mans i la llengua.

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

Ibuprofèn (AINE).

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No ho sé. He estat punxat amb intravenosa també.

Dona, 51 anys**1. Quant temps fa que pateixes migranya?**

Fa uns 25 anys.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

Cada mes, coincidint amb la menstruació.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Màxim tres dies.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

No.

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

Gelocatil (AINE) anteriorment, i ara Ibuprofèn (AINE). Tot i això, jo penso que ja m'estic acostumant a l'Ibuprofèn i que em faria falta algun fàrmac més fort, però de moment aguanto. La meva solució és posar-me al llit pressionant el punt que em fa mal, i llavors t'acaba marxant (junt amb l'Ibuprofèn).

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No ho sé, però crec que no.



Dona, 48 anys

1. Quant temps fa que pateixes migranya?

Des dels 12 anys aproximadament.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

No ho sé, cada dos mesos més o menys.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Un dia.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

Sí, visió borrosa, vòmits, mareig...

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

Al principi prenia Gelocatil (AINE) i Nolotil (altres), però no em funcionaven. Després vaig provar un sol cop Zomig (triptan) però l'únic que em va provocar va ser el mateix procés però accelerat. Finalment, em vaig ficar en mans d'una acupuntora (medicina alternativa). Des de llavors tinc unes migranyes més suaus i puc fer vida normal, fet que abans no passava.

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No.

Home, 17 anys

1. Quant temps fa que pateixes migranya?

Fa un parell d'anys.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

Normalment dos o tres cops per setmana.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Dues hores i després tinc el cap adolorit.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

Sí.

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

Maxalt (triptan), Hemicraneal (ergotamina) i algun altre. Cap dels dos van funcionar eficientment. Actualment m'estic prenent Dolalgial (AINE).

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No, no sé què és l'ergotamina.

7. Si us heu medicat tant amb ergotamina com amb triptans, quina creus que ha funcionat millor?

Els dos fàrmacs em funcionaven per igual, cap dels dos em feia cap mena d'efecte.

**Si t'has medicat amb ergotamina:****8. Vas ser informat pel metge que et va receptar el medicament del risc que comporta prendre ergotamina? Saps què és l'ergotisme?**

No, no en vaig ser informat.

9. Després de ser informat del risc, creus que val la pena seguir prenent el medicament a causa dels seus bons resultats o prefereixes canviar-lo?

Si me'l seguís prenent el canviaria.

Dona, 56 anys**1. Quant temps fa que pateixes migranya?**

Uns 25 anys. La migranya ha anat amb mi tota la vida, però ara se m'ha agreujat, crec que per l'edat i pel fet de coincidir una mica amb la menopausa.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

No tinc una periodicitat molt marcada, però sobretot als caps de setmana i en períodes de canvis de temps sobtats. Molt sovint, sobretot si no prenc cap classe de mesura.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

De tres a quatre dies.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

No.

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

Em vaig prendre Hemicraneal (ergotamina), però me'l van retirar, em van dir que portava alguna cosa tòxica. Superat aquest vaig començar amb medicaments més fluixos com el Paracetamol (AINE), però no em feien efecte. Durant un temps vaig anar a una dietista, i gràcies a un canvi en la dieta (medicina alternativa) vaig estar el període més llarg de la meua vida sense migranya. Ara m'estic prenent Zomig (triptan). Fa molts anys que me'l prenc, però també em sembla que porto alguna cosa estranya. Una curiositat és que me'l van receptar aquí, però una vegada que estava de vacances a França i em va agafar un atac de migranya allà, i a la farmàcia no me'l volien vendre, no entenien com jo em podia estar prenent aquest medicament. El farmacèutic em va dir que trobava una aberració que jo tingués prescrita aquesta medicació. Li va costar molt de vendre-me-la, jo li vaig demanar si us plau, que la necessitava i finalment me la va acabar venent.

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No.

7. Si us heu medicat tant amb ergotamina com amb triptans, quina creus que ha funcionat millor?

He de dir, que el Zomig (triptan) és l'únic que m'ho calma (actualment), però me l'he de prendre molt a l'inici de l'atac, si no, ja no és eficaç, i he de reconèixer que cada cop noto més efectes secundaris. L'Hemicraneal (ergotamina) també era eficaç quan



el feia servir, els dos m'han funcionat i han sigut els únics, a part d'un canvi en la dieta.

Si t'has medicat amb ergotamina:

8. Vas ser informat pel metge que et va receptar el medicament del risc que comporta prendre ergotamina? Saps què és l'ergotisme?

No, simplement quan em van retirar l'Hemicraneal (ergotamina) em va dir que era perquè portava alguna cosa tòxica. No.

9. Després de ser informat del risc, creus que val la pena seguir prenent el medicament a causa dels seus bons resultats o prefereixes canviar-lo?

Evidentment que no, si hi ha aquests efectes secundaris... De la mateixa manera que no estic gens motivada a seguir-me prenent Zomig, però crec que no tinc alternativa. Ara intento provar altres mètodes, com per exemple fa uns anys vaig anar a una dietista, i en un canvi de dieta, la veritat és que va ser el període més llarg de temps que vaig estar sense migranya.

Home, 51 anys

1. Quant temps fa que pateixes migranya?

Uns 30 anys.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

Hi ha períodes en què tinc migranya freqüentment, però puc estar mesos sense tenir-ne, és aleatori.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Unes 5 o 6 hores, després de la medicació aquest dolor afluixa.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

Sí, la migranya em provoca uns reflexos a la vista just abans de tenir els atacs més forts.

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

M'he pres Ibuprofèn (AINE) i Paracetamol (AINE), Tonopan (ergotamina), Hemicraneal (ergotamina) i actualment m'estic prenent Naproxeno (AINE).

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No. No.

7. Si us heu medicat tant amb ergotamina com amb triptans, quina creus que ha funcionat millor?

No ho sé.

Si t'has medicat amb ergotamina:

8. Vas ser informat pel metge que et va receptar el medicament del risc que comporta prendre ergotamina? Saps què és l'ergotisme?

No. No.



9. Després de ser informat del risc, creus que val la pena seguir prenent el medicament a causa dels seus bons resultats o prefereixes canviar-lo?

De fet, vaig demanar que me'l canviessin per la informació que em va donar d'aquest, tot i que crec que eren més efectius els medicaments que em prenia abans.

Dona, 18 anys

1. Quant temps fa que pateixes migranya?

Uns 6 anys.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

Un cop a la setmana.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Un dia aproximadament, a la nit sempre em passen.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

No.

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

Actualment em prenc Ibuprofèn (AINE) i Migralgine (AINE), tot i que no me'ls prenc alhora.

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No i no.

Dona, 58 anys

1. Quant temps fa que pateixes migranya?

Des dels nou anys aproximadament.

2. Cada quin període de temps tens migranya?

Ara no tan freqüentment, però quan era jove, podia estar un mes sense tenir-ne i després de cop tenir-ne dos cops cada setmana. No tinc una periodicitat marcada. Em coincideix molt amb els canvis d'estat d'ànim, si estic molt trista o molt feliç.

3. Aproximadament quant temps et duren els atacs?

Quan era jove tot un dia, medicant-me i tot.

4. Pateixes símptomes neurològics junt amb la migranya, com visió borrosa, és a dir, tens migranya amb aura?

Sí. Visió borrosa i rampes a les mans.

5. Durant aquest període, quins medicaments has pres i prens actualment?

Em punxaven amb Nolotil (altres), i n'he pres molts més que no recordo, l'Espidifen (AINE), que és el que em prenc actualment i em va molt bé. Gelocatils (AINE) i d'aquest estil, res, perquè són tan fluixos que no em fan efecte. Hemicraneal (ergotamina) també n'he pres, però no actualment.

6. Saps si algun d'aquests medicaments porta ergotamina i què és aquesta? I triptans?

No.



- 7. Si us heu medicat tant amb ergotamina com amb triptans, quina creus que ha funcionat millor?**

No ho sé.

Si t'has medicat amb ergotamina:

- 8. Vas ser informat pel metge que et va receptar el medicament del risc que comporta prendre ergotamina? Saps què és l'ergotisme?**

No.

- 9. Després de ser informat del risc, creus que val la pena seguir prenent el medicament a causa dels seus bons resultats o prefereixes canviar-lo?**

No, preferiria canviar-lo en cas de seguir-lo prenent.