

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 79 Núm. 1 PRIMER QUADRIMESTRE 2021

FARMASSISTÈNCIA

Les aportacions de la
farmàcia comunitària
en temps de COVID-19

EL CIM INFORMA

vacunes per
combatre el
SARS-CoV-2



ANÀLISIS CLÍNQUES

Les proves de
laboratori per
detectar
SARS-CoV-2,
aspectes
analítics
i clínics



Editorial

M^a Rosa Ballester

En el primer número del 2020 de la *Circular Farmacèutica* publicàvem un article referit a la COVID-19 que repassava els èxits dels països asiàtics a l'hora de contenir la malaltia. Ara, un any més tard, sabem moltes més coses del SARS-CoV-2, però encara ens en queden moltes més per aprendre.

Immersos en la pandèmia i en plena campanya de vacunació tenim al davant desafiaments nous. El repte de les noves soques del virus que en un any ha acumulat més de 75 mutacions i que podrien tenir repercussions no només en les vacunes sinó també en les teràpies a base d'anticossos monoclonals. En el moment de fer aquest editorial, la variant VOC B.1.1.7 és una de les que més preocupa pel risc elevat de transmissió de la malaltia que pot tenir. Un altre són les desigualtats que hi ha entre països a l'hora de vacunar. A mitjan gener de 2021, quan va començar el desplegament de les primeres vacunes, s'havien administrat més de 39 milions de dosis en 49 països de renda alta i només 25 en un país de renda baixa. Els governs van prioritzar els acords bilaterals en lloc de complir la iniciativa COVAX codirigida per l'Aliança Gavi per a les vacunes, la Coalició per a la promoció d'innovacions en pro de la preparació contra les epidèmies (CEPI) i l'OMS, que es basava en la col·laboració mundial amb l'objectiu d'accelerar el desenvolupament i la fabricació de vacunes contra la COVID-19 i garantir-ne un accés just i equitatiu a tots els països. Esperem que darrera les 600.000 dosis de la vacuna d'AstraZeneca-Oxford que havien arribat a Ghana a finals de febrer, n'arribin moltes més i ens unim al desig del Dr. Ghebreyesus, director general de l'OMS, perquè el Dia Mundial de la Salut, el 7 d'abril, ja s'administrin vacunes COVID-19 a tots els països de forma equitativa.

Tot i que no hauríem volgut que aquest fos el primer número monogràfic de l'any, la gran quantitat de novetats, experiències, preguntes i dubtes que suscita aquest virus i les conseqüència que se'n deriven, ens han fet decidir per tractar l'impacte de la pandèmia des de diferents punts de vista de la professió. Així, en aquesta edició de Circular hi trobareu la perspectiva del farmacèutic d'oficina de farmàcia, un col·lectiu que ha estat a primera línia des del moment u i que finalment ha entrat en el grup de candidats a rebre la vacuna; la visió d'un farmacèutic de l'àmbit de la salut pública amb una comparativa entre la gestió de la pandèmia actual i la de la grip espanyola; l'aportació de les anàlisis clíniques a les proves de laboratori utilitzades per detectar el SARS-CoV-2 i l'experiència tant del farmacèutic hospitalari com del servei d'informació del medicament del COFB en la resolució de preguntes i dubtes sobre vacunes COVID-19 plantejades per diferents professionals sanitaris. Esperem que la lectura d'aquest articles us porti respostes i us resulti interessant.



Farmassistència. Actualitat COVID-19

Les aportacions de la farmàcia comunitària en temps de COVID-19

G. Bagaría, Vocal d'Oficina de Farmàcia del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona.

Paraules clau: COVID, MHDA, JoDIC, PMA, màscares.

La crisi del coronavirus va impactar amb tota la seva cruesa el primer trimestre del 2020 quan el món entrava de ple en una pandèmia mundial i el nostre país es veia abocat a declarar un estat d'alerta nacional. Ningú es podia imaginar que el coronavirus pogués arribar a tenir una repercussió tan important que obligués a limitar els drets de les persones per preservar la salut pública i que condicionés, com ho ha fet, l'economia mundial.

A la farmàcia comunitària catalana aquesta situació la vam viure amb vertigen, confusió i incredulitat, però també amb professionalitat i amb el convenciment del fet que prestar un servei essencial per a la societat requeria el compromís i la responsabilitat de tots per minimitzar l'impacte sobre la població. La corporació (tant el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya com el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona) va desenvolupar un seguit de mesures en diferents àmbits que han estat de gran importància. Fins a dia d'avui, les més rellevants en cada camp són:

La dispensació

Els primers mesos de la pandèmia i en ple l'estat d'alarma la farmàcia va desplegar mesures encaminades a fer més àgil la prestació farmacèutica en una situació excepcional.

1. *Prolongació dels tractaments.* El sistema va focalitzar els esforços en la identificació, el confinament i el tractament dels positius per coronavirus. L'accés al metge de capçalera dels pacients crònics no resultava fàcil i l'autorització del farmacèutic comunitari perquè, si ho creia convenient, pogués allargar certs tractaments crònics que constessin en el pla de medicació (PMA) i que haguessin caducat, es talviava la visita al metge i donava un cert respir al sistema sanitari per reorganitzar-se. En el primer

trimestre del 2020, hi va haver 79.800 pacients crònics a qui se'ls va allargar el tractament.

2. *Creació d'una xarxa de voluntaris.* Estudiants de Farmàcia, farmacèutics col·legiats i esportistes federats, en total 1.347¹ persones que van fer arribar la medicació al domicili de les persones amb dificultats per sortir al carrer. L'aplicació informàtica desenvolupada per garantir la identitat dels voluntaris i facilitar la comunicació amb les farmàcies va permetre respondre 620 peticions.

3. *Accés al PMA amb la TSI (targeta sanitària individual)*². La limitació de l'accés al CAP afavoria les visites telemàtiques i feia que el pacient no rebés el PMA nou sense el qual el farmacèutic no podia accedir al codi de seguretat necessari per entrar a la recepta electrònica. Per evitar aquest problema, vam desenvolupar un sistema de connexió que permetia que el farmacèutic comunitari accedís al PMA del pacient només amb la presentació de la TSI. Si el pacient ho necessitava, el document podia ser imprès a la farmàcia. Fins a la segona setmana de gener del 2021 s'havien consultat 19.613.698 PMA corresponents a 2.791.171 pacients diferents. Aquesta és una millora consolidada, a dia d'avui, un 17% de pacients retira la medicació per la via de presentar la TSI al taulell de la farmàcia, i el volum de beneficiaris d'aquest sistema augmenta mensualment. La corporació treballa per desenvolupar algorismes que permetin detectar canvis en el PMA del pacient i poder oferir una millor informació personalitzada del medicament en tractaments nous.

4. *Hotel Salut*³. La saturació dels hospitals va fer derivar certs pacients poc greus a hotels habilitats com a hospitals. El subministrament de medicaments i

productes sanitaris d'aquests pacients es fa des de la farmàcia comunitària més pròxima a l'"hotel salut". El gener de 2021 s'havien atès 2.626 pacients amb prescripcions fetes des d'aquests "hotels".

5. *Col·laboració amb la farmàcia hospitalària*. Aquesta mesura ha fet possible que alguns dels medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria (MHDA⁴) s'hagin traspassat a la farmàcia i així establir visites a l'hospital i exposicions innecessàries a pacients generalment fràgils. El circuit de recollida a la farmàcia ha representat un repte logístic i el desenvolupament d'eines informàtiques per garantir-ne la traçabilitat. A dia d'avui, el projecte continua, hi participen 32 hospitals i 2.023 farmàcies i ha permès fer arribar 12.836 sol·licituds a 5.598 pacients diferents.

6. *Recepta mèdica privada*⁵. L'atenció mèdica particular s'ha vist molt afectada per la crisi sanitària i la visita a la consulta també ha quedat substituïda per visites no presencials. En l'àmbit privat, no hi havia un circuit de recepta electrònic per això hem hagut de desenvolupar uns sistemes de connexió entre les corporacions mèdiques i farmacèutiques per validar bases de dades de receptes virtuals que permetessin la dispensació única i inequívoca de les prescripcions mèdiques.

Seguretat

1. *La mascara salut*⁶. El Catsalut i la corporació farmacèutica en col·laboració amb la distribució majorista i el laboratori Hartmann van desplegar una campanya de distribució de màscares quirúrgiques a la població en un moment de falta de proveïment generalitzat, que va culminar amb la dispensació de més de 9 milions de proteccions facials a un preu fixat. També van negociar la importació d'una partida de 280 mil mascaretes FFPS, destinades als equips de les farmàcies catalanes.

2. *Protocols*⁷. La xarxa de farmàcies comunitàries ha continuat oferint a la població els serveis professionals assistencials que ja proporcionava abans de la pandèmia. La prestació d'aquests serveis s'ha adaptat, però, a les circumstàncies i s'han desenvolupat

lupat protocols per minimitzar el risc de contagi tant a professionals com a pacients. El mesurament de la tensió arterial i d'altres paràmetres bioquímics, la prova ràpida del VIH, el seguiment farmacotèrapèutic amb sistemes personalitzats de dosificació... tots aquest serveis han estat reforçats per aquests protocols.

3. *Mesures de prevenció a la farmàcia*⁸. Des del primer moment, les farmàcies van ser conscients de la importància de minimitzar els riscos. L'ús de mascaretes de protecció, el control i la limitació de l'aforament, la col·locació de pantalles protectores als taulells, la higienització regular de superfícies de contacte, la ventilació dels espais, la col·locació de gels hidroalcohòlics a l'entrada, han estat mesures desplegades de manera majoritària i àgil per continuar prestant el servei de forma segura.

4. *Divulgació entre la població*⁹. La necessitat de conscienciar i de donar informació sanitària rigorosa han estat dos factors molt importants en aquesta crisi. La xarxa de farmàcies ha tingut un paper fonamental a l'hora d'explicar a la ciutadania la terminologia nova creada a l'entorn de la pandèmia i de les mesures de prevenció, la importància de controlar la cadena de transmissió del virus, el tipus de proteccions facials i l'ús correcte, els tipus de test i la utilitat que tenen, la importància de la vacunació i de la cobertura de grup. Per fer això, la corporació farmacèutica ha distribuït diversos materials audiovisuals en forma d'infografies i vídeos monogràfics de suport.

Cribratges

1. *La Conca d'Òdena*¹⁰. Els mesos d'octubre i novembre del 2020 s'hi va desenvolupar una prova pilot per fer un cribratge poblacional massiu amb test d'anticossos a les farmàcies i circuit de derivació al CAP per verificar positius amb prova PCR. Hi van participar-hi el 84% de les farmàcies convocades que van fer 2.000 test en tres setmanes. La prevalença dels positius va ser del 4%, la taxa de derivació del 72% i la taxa de positivitat contra PCR va resultar del 0%. Aquest programa pilot va ser molt

útil per validar el circuit i el treball conjunt necessari entre l'atenció primària i la farmàcia comunitària.

2. *JoDIC*¹¹. Aquesta prova pilot es basa en l'oportunitat que té el farmacèutic comunitari de valorar la simptomatologia que presenta el pacient i **derivar** els casos compatibles amb una possible infecció per coronavirus (D). També per oferir **informació** sanitària al pacient relacionada amb el coronavirus i **conscienciar** (IC) de les mesures preventives a adoptar. Desplegat a la comarca del Vallès (Oriental? Occidental?) des de l'octubre del 2020 també ha validat circuits de derivació entre la farmàcia i el CAP. Hi participen la pràctica totalitat de farmàcies convocades i ha fet aflorar taxes de derivació del 58% i taxes de positivitat del 33%.

3. *Cribatge de COVID-19 per PCR amb automostra*¹². La prova pilot de les Corts es desplegà el desembre de 2020 i el gener de 2021 amb l'objectiu d'apropar cribatges massius de PCR a la població mitjançant la xarxa de farmàcies. La població diana (22.500 usuaris) convidada a participar rebia de la farmàcia un kit habilitat per fer una autorecol·lida de mostra que era portada a la farmàcia per passar al laboratori de referència. Hi han intervingut el 86% de les farmàcies, la taxa de participació ciutadana és del 25% i la taxa de retorn dels kits lliurats, del 80%. Aquest projecte ha permès desenvolupar una via de comunicació que vincula farmàcia, laboratori d'anàlisis i CAP.

Atenció primària i farmàcia comunitària

Les dificultats de l'atenció primària per mantenir el nivell assistencial i alhora atendre la situació de crisi sanitària causada pel coronavirus ha fet que l'oficina de farmàcia hagi esdevingut un aliat potencial en la gestió compartida del pacient crònic i que el paper s'optimitzi per enfortir el sistema sanitari. Per aconseguir aquesta fita es requereixen protocols consensuats de treball conjunt i l'establiment de sistemes de comunicació fidedignes que permetin la comunicació bidireccional i segura. A Catalunya, tenim guies consensuades d'intervenció professional amb el sistema sanitari, SPD, tabac, hipertensió arterial, intervenció en problemes dermatològics, mal de gola... totes són guies que requereixen urgentment sistemes de comunicació per fer-les útils.

Conclusió

A més d'implantar de les mesures descrites i desplegades, el farmacèutic comunitari s'ha mantingut ferm en el seu compromís i ha esdevingut un professional clau en aquesta crisi sanitària. Ha estat proper i disponible i ha deixat clar que té un gran potencial per ajudar a descongestionar el sistema sanitari. Des del primer minut, la farmàcia ha estat accessible i amb la porta oberta per donar testimoni de la seva responsabilitat social i professional de dispensar medicaments i així continuarà, amb la torxa encesa, compromesa com sempre amb la societat.

BIBLIOGRAFIA

1. Voluntaris per portar medicaments a les persones vulnerables. Comunicat 263/2020 - Cerca - BBS (cofb.net)
2. COVID-19: procediment d'actuació excepcional en recepta electrònica - Últims comunicats - BBS (cofb.net)
3. COVID-19: prestació farmacèutica a Hotel-Salut. Comunicat 170/2020 - Activitat de la farmàcia - BBS (cofb.net)
4. CRIDA per la col·laboració voluntària de lliurament de medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria (MHDA) a través de la farmàcia. Comunicat 136/2020 - Cerca - BBS (cofb.net)
5. Sistemes vàlids de dispensació de receptes mèdiques privades virtuals - Últims comunicats - BBS (cofb.net)
6. Mascaretes COVID-19 - Últims comunicats - BBS (cofb.net)
7. Desconfinament: mesures reactivació serveis professionals a les farmàcies. Comunicat 302/2020 - Últims comunicats - BBS (cofb.net)
8. Recomanacions i mesures generals i d'organització - Últims comunicats - BBS (cofb.net)
9. COVID-19: documentació de suport - Últims comunicats - BBS (cofb.net)
10. COVID-19: detecció a la farmàcia i derivació al CAP. Comunicat 562/2020 - Cerca - BBS (cofb.net)
11. Cribatge de la COVID-19 amb participació de la farmàcia: programa pilot. Comunicat 637/2020 - Últims comunicats - BBS (cofb.net)
12. Cribatge de la COVID-19 amb participació de la farmàcia: programa pilot. Comunicat 637/2020 - Últims comunicats - BBS (cofb.net)

Farmacoterapèutica. Actualitat COVID-19

Vacunes COVID-19. Preguntes freqüents (FAQ) referides a la primera onada de vacunes en la pràctica clínica

D. Conde-Estévez, Departament de Farmàcia, Hospital Universitari del Mar, Barcelona; IMIM (Institut de Investigació Hospital del Mar), Barcelona; Universitat Autònoma de Barcelona.

D. Echeverría-Esnal, Departament de Farmàcia, Hospital Universitari del Mar, Barcelona.

S. Grau, Departament de Farmàcia, Hospital Universitari del Mar, Barcelona; IMIM (Institut de Investigació Hospital del Mar), Barcelona; Universitat Autònoma de Barcelona.

Paraules clau: SARS-CoV-2, COVID-19, vacuna.

Resum

Aquest article pràctic, estructurat en preguntes i respostes, repassa les principals consultes fetes per professionals sanitaris a l'entorn de la vacunació contra la COVID-19 en referència a l'elegibilitat de les vacunes, l'administració, els efectes secundaris, la disponibilitat i alguns altres. En aquest primer treball ens circumscrivim a les tres primeres vacunes disponibles a Europa (Pfizer/BioNTech, Moderna i Astrazeneca/Oxford).

Vacunes COVID-19, mecanisme acció, eficàcia i seguretat

Com funciona cada una de les vacunes COVID-19 disponibles?

Actualment, hi ha tres vacunes disponibles a Europa: Pfizer/BioNTech (BNT162b2) i Moderna (mRNA-1273) amb un mecanisme d'ARN missatger nou (ARNm)^{1,2} i la tercera AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19, AstraZeneca)³. Les dues primeres, l'ARNm contenen instruccions per crear la proteïna S (*Spike*) SARS-CoV-2, unes projeccions espinoses de la superfície del virus. Aquest ARNm va a dins d'un recobriment lipídic, concretament nanopartícules lipídiques, que n'eviten la degradació. Un cop injectada la vacuna, els macròfags capten l'ARNm del voltant del punt d'injecció i estimulen aquestes cèl·lules perquè produeixin la proteïna "*Spike*". Aquesta proteïna apareix a la superfície dels macròfags, indueix una resposta immune que imita la forma en què l'organisme combat la infecció pel virus SARS-CoV-2 i desencadena la protecció natural contra el virus. Després, els enzims del cos degraden i eliminen l'ARNm sense que en cap cas s'incorpori al nucli

de les cèl·lules humanes. Tot i que aquestes són les primeres vacunes contra l'ARNm que s'han provat i utilitzat en la pràctica clínica, els científics porten anys d'investigació per combatre altres SARS.

A finals de gener, va ser aprovada la tercera vacuna, AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19, AstraZeneca), la d'Oxford.³ Es tracta d'una vacuna amb un vector d'adenovirus de ximpanzé sense capacitat de replicació que conté el gen de l'antigen de la glicoproteïna superficial (proteïna Spike). De manera anàloga, indueix una resposta immunitària de l'organisme dels humans.

Quina eficàcia tenen?

L'objectiu primari dels assajos clínics era veure si les vacunes prevenien el desenvolupament de la malaltia COVID-19 al cap de 28 dies de la vacunació (Pfizer) o als 42 dies (Moderna).^{4,5} L'eficàcia global va ser d'un 95% [IC 95%: 90,3 – 97,6] en l'immunogen desenvolupat per Pfizer/BioNTech i un 94,1% [IC 95%: 89,3 – 96,8] en la de Moderna.^{4,5} Aquests resultats es van mantenir en les anàlisis de subgrups per comorbiditats, edat, obesitat o raça. Aquestes vacunes també han demostrat disminuir el risc de desenvolupament de malaltia greu. En l'assaig de Pfizer hi va haver un cas vs nou en grup placebo, mentre que en el grup de vacunats amb Moderna no n'hi va haver cap i 30 en el grup placebo i una mort.^{4,5}

La prevenció del desenvolupament de la COVID-19, malaltia produïda pel virus SARS-CoV-2 es va començar a observar entre els 10-14 dies després d'administrar la primera dosi.

La seguretat i l'eficàcia de la vacuna estan avalades

per una anàlisi combinada de quatre assaigs clínics en fase 2/3 fets al Regne Unit, Brasil i Sud-àfrica.⁶ Hi ha en marxa un nou assaig clínic en fase 3 a l'Argentina, Xile, Colòmbia i els EUA.⁷ Es va evidenciar una reducció del 59,5% en el nombre de casos simptomàtics de COVID-19 en persones que havien rebut la vacuna (64 de 5.258 van tenir COVID-19 amb símptomes) en comparació a les persones del grup control que havien rebut placebo (154 de 5.210 van tenir COVID-19 amb símptomes).⁷

Quant de temps funcionaran les vacunes?

Calen dosis de reforç?

Atès que les vacunes només es van començar a provar l'estiu del 2020, encara no tenim informació sobre la durada de la protecció. Les dades de l'assaig de fase 1 de la Moderna suggerien que els anticossos neutralitzants persistien gairebé quatre mesos⁸, amb titulacions que disminuïen lleugerament amb el pas del temps. Atesa l'absència d'informació sobre quant de temps seran protectores, a hores d'ara **no hi ha recomanacions específiques per a les dosis de reforç.**

El desenvolupament de mutacions afectarà

l'eficàcia de les vacunes?

Actualment, les variants més conegudes són la que ve del Regne Unit (B.1.1.7 o 20I/501Y.V1 i VOC 202012/01), la sud-africana B.1.3.5.1 o 20C/501Y.V2 i la de Brasil P1 o 20J/501Y.V3. Entre les diferents mutacions, se n'han descrit algunes que afecten l'RBD (*receptor binding protein*), com un canvi en la posició 501 (N501Y) o la mutació E484K. Aquestes mutacions han suscitat dubtes sobre si podrien afectar l'eficàcia de les vacunes disponibles actualment ja que estan en el lloc en què es generen la major part d'anticossos incloent-hi els neutralitzants.

Tot i que els estudis encara no han estat publicats, l'evidència preliminar demostra que les vacunes d'ARNm disponibles (tant la de Pfizer com la de Moderna) mantindrien l'eficàcia en termes de neutralització comparades amb la variant B.1.1.7.⁹⁻¹¹ No obstant això, la variant B.1.3.5.1, a més de la N501Y, conté altres mutacions com l'E484K o K417N. Aquests estudis han demostrat que la vacuna de Moderna (no hi ha dades de la de Pfizer malgrat que per mecanisme d'acció és esperable una res-

posta similar) pot produir una reducció de fins a 6,4 vegades en la capacitat neutralitzadora.¹⁰ No obstant això, atès que partien de títols molt elevats, l'activitat neutralitzadora tot i estar reduïda es va mantenir de manera significativa.¹⁰ Aquestes dades han portat a la companyia Moderna a desenvolupar models de vaccins orientats a aquesta variant. En aquest moment, no hi ha prou evidència que descarti la possible protecció d'aquestes vacunes malgrat les mutacions esmentades.

Les vacunes impedeixen que el virus es transmeti a altres persones?

Els resultats dels assaigs clínics aporten informació limitada sobre la infecció asimptomàtica. De fet, aquesta és una preocupació teòrica ja que fins a un 40% dels infectats per SARS-CoV-2 no tenen símptomes, però poden transmetre el virus a altres persones. Per tant, fins que no sapiguem si les vacunes protegeixen contra la infecció asimptomàtica, hem de mantenir la norma de la distància de seguretat, protecció facial, evitar entorns concorreguts en espais tancats i rentar-nos les mans regularment.

No obstant això, en l'assaig clínic amb la vacuna de Moderna, als participants se'ls va fer una prova de PCR de nasofaringe basal la setmana 4 quan van tornar per rebre la segona dosi.⁴ Entre aquells que van ser negatius basals i sense símptomes, 39 (un 0,3%) en el grup placebo i 15 (un 0,1%) en el grup mRNA-1273 donaven PCR positives per SARS-CoV-2.

I. Elegibilitat de pacients per vacunar

Les recomanacions són les mateixes per cada vacuna? És preferible una vacuna a una altra per a pacients específics?

Les característiques principals de conservació i administració es poden consultar a la taula 1. Cal remarcar que la conservació és diferent. La vacuna d'Oxford, en estar constituïda per ADN (doble cadena) que va empaquetat en un adenovirus, és més estable que les de Pfizer / BioNTech i Moderna, de manera que no necessita ultracongelació. Es conserva refrigerada entre 2-8°C, 6 mesos.

Malgrat que totes les vacunes comparteixen indicacions similars, Pfizer està indicada en persones ≥ 16 anys mentre que Moderna i Oxford en ≥ 18 anys^{3,4}. Cal

assenyalar que, a diferència de les vacunes de Pfizer i Moderna, les dades d'eficàcia i seguretat en més grans de 55 anys són limitades en la d'Oxford. A part d'aquesta diferència en les edats, no hi ha cap població objectiu més adequada per a una vacuna o l'altra ja que els resultats d'eficàcia i seguretat dels assajos d'ambdues van ser molt similars.

Hi ha contraindicacions per a alguna de les vacunes?

L'única contraindicació absoluta és la hipersensibilitat coneguda als components.

- Reacció al·lèrgica greu (per exemple, anafilaxi) després d'una dosi prèvia de vacuna COVID-19 o qualsevol dels seus components.
- Reacció al·lèrgica immediata de qualsevol gravetat a una dosi prèvia de vacuna COVID-19 o qualsevol dels seus components (incloent-hi el polietilenglicol [PEG])
- Reacció al·lèrgica immediata de qualsevol gravetat al polisorbat (per una possible hipersensibilitat reactiva encreuada amb el PEG).

Hem de tenir en compte que l'ocurrència d'anafilaxi (antecedent) en qualsevol altra vacuna o teràpies injectables no és una contraindicació per a aquestes vacunes COVID-19, però aquestes persones haurien d'estar en observació com a mínim 30 minuts després de rebre la dosi (no els 15 habituals).

Si una persona experimenta una reacció greu a la primera administració (especialment, anafilaxi), no hauria de rebre la segona dosi. Les persones que refereixen dolor intens han de prendre una decisió individual sobre si volen rebre la segona dosi ja que els efectes secundaris solen ser pitjors en la segona. Una estratègia potencial és administrar paracetamol o ibuprofèn tan aviat comenci el dolor després de la segona dosi.

II. L'administració de la vacuna

Abans de vacunar per prevenir els símptomes de la vacunació, cal prendre paracetamol o antiinflamatoris no esteroïdals?

Si bé aquests fàrmacs podrien disminuir els efectes secundaris, teòricament també podrien reduir la resposta immune i fer les vacunes menys efectives,

per tant, no se'n recomana la l'administració abans de vacunar. Tanmateix, són útils per disminuir els efectes secundaris un cop es produeixen. El paracetamol és d'elecció en dones embarassades.

Després de vacunar, quines instruccions s'han de donar?

En termes d'eficàcia, les persones han d'entendre que de moment se sap que són vacunes que prevenen el desenvolupament de la malaltia i que no coneixem ni l'efecte en la infecció o en la transmissió, per això és imprescindible mantenir les mesures preventives (màscara, distància social, gel de mans, etc.) si més no fins a aconseguir la immunitat de ramat. També és important recordar que malgrat la vacunació, els receptors poden desenvolupar la COVID-19 i, per tant, han de seguir el protocol establert si noten símptomes. Tot i que són vacunes segures, els pacients han de ser informats dels efectes adversos descrits en els assajos clínics i com gestionar-los.¹²

Després d'haver rebut la vacuna, s'han de fer proves per determinar si funciona?

Les persones vacunades de COVID-19 desenvolupen anticossos contra la proteïna "Spike" del SARS-CoV-2. No obstant això, **actualment no hi ha recomanacions per a proves serològiques post-immunització**. Aquesta circumstància podria canviar en el futur si els resultats d'aquestes proves es correlacionen amb la protecció contra la infecció i determinen la necessitat d'administrar vacunes de record. És important tenir en compte que no totes les proves d'anticossos disponibles avaluen l'anticòs anti-Spike raó per la qual s'hauria de consultar el prospecte de la prova d'anticossos.

Què sabem sobre la seguretat a curt termini de cada una de les vacunes?

En general, les dues vacunes basades en l'ARNm són molt segures. L'efecte secundari més freqüent és el dolor en el punt d'injecció, especialment les primeres 24 hores. Al voltant de l'1% dels participants en els assaigs van classificar el dolor com a "fort". La fatiga i el mal de cap són uns altres efectes secundaris relativament freqüents, la febre alta no tant. Generalment,

aquests efectes es resolen en un parell de dies i responen al paracetamol o a un medicament antiinflamatori no esteroïdal com l'ibuprofèn. En general, els efectes secundaris són més freqüents en els receptors de vacunes més joves i després de la segona dosi.

La paràlisi de Bell (feblesa sobtada dels músculs facials) va ser més freqüent en els receptors de vacunes que en els controls, però no hi va haver un nombre prou important de casos per concloure que aquest efecte anava més enllà del que s'observaria naturalment en poblacions d'aquesta mida per casualitat. No hi van haver casos de la síndrome Guillain-Barré ni de mielitis transversa en les vacunes mRNA.

Tot i que la hipersensibilitat es va produir per igual en els grups placebo i vacuna en ambdós assaigs, després de la distribució de vaccins al Regne Unit i als Estats Units, van aparèixer informes de receptors que experimentaven reaccions al·lèrgiques greus (anafilaxi) poc després de la primera dosi (aproximadament a 1/100.000 dosis). El principal sospitós actual de provocar aquestes reaccions és el polietilenglicol, present en ambdues vacunes.

A causa d'aquests esdeveniments rars, l'administració inclou un període de 15 minuts d'observació després de la vacunació: 30 minuts per a aquells receptors amb antecedents de reaccions al·lèrgiques greus de qualsevol tipus.

Fa poc, l'AEMPS ha publicat el primer informe de farmacovigilància que complementa la informació d'efectes secundaris descrits als assajos clínics.¹² En la data de tancament (12 de gener), a Espanya s'havien vacunat 494.799 persones i s'havien emès 374 notificacions d'esdeveniments adversos. Els més freqüents eren esdeveniments relacionats amb trastorns generals (febre, malestar), sistema nerviós central (cefalea, marejos) i aparell digestiu (nàusees, diarrea).¹²

Què en sabem de la seguretat a llarg termini?

De moment, per al cas de les vacunes COVID-19 només tenim mesos de seguiment. Els efectes secundaris a llarg termini de les vacunes solen ser escassos. Normalment, les reaccions greus es produeixen pocs dies o setmanes després de l'administració.

Les persones exposades prèviament al virus poden

experimentar més efectes secundaris que no s'han de confondre amb reaccions anafilàctiques.¹³ La vacunació seria com un segon contacte i atès el mecanisme habitual de funcionament del nostre sistema immunitària, aquest respondria d'una forma més important a l'administració del vaccí. Aquest fet no és en absolut una contraindicació per vacunar aquesta població.

En cas d'aparèixer una reacció adversa cal notificar-la al centre de salut on la persona ha estat vacunada o també es pot comunicar a <https://www.notificaram.es>. Per conèixer i avaluar la seguretat de les vacunes és molt important que el personal sanitari i la ciutadania informi de la reacció adversa al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFVH). És necessari que les notificacions estiguin ben documentades i incloguin el nom i el número de lot de la vacuna administrada, data/es de vacunació i altres detalls de la persona vacunada, l'efecte advers i altres morbiditats i tractaments del receptor.

III. L'administració de la vacuna

És obligatori vacunar-se contra la COVID-19?

No, com la resta de vacunes implantades a escala nacional la recepció és voluntària. En cas de rebutjar la vacunació, es pot registrar el fet amb finalitat merament estadística per saber les reticències en diferents grups de població.

Quant de temps he d'esperar si m'han vacunat amb una altra vacuna?

Per evitar efectes adversos atribuïbles per error al segon vaccí, es recomana separar la vacuna COVID-19 d'altres (tant vives, com atenuades) un mínim de 14 dies.¹⁴

IV. Segones dosis

Hi ha sistemes establerts per assegurar que un pacient rep la segona dosi?

En el moment de la primera vacunació, s'hauria de proporcionar al pacient una targeta de vacunació que inclogués informació de la vacuna rebuda i la data prevista de la segona dosi. Si aquesta data no fos possible, seria millor retardar la vacuna uns dies que administrar-la abans d'hora. Respecte al vaccí d'AstraZeneca/Oxford, a l'assaig, gairebé la meitat de la mostra va rebre la segona dosi a les 12 setmanes, per aquest mo-

tiu es recomana administrar-la entre les 4-12 setmanes després de la primera vacunació.⁶

Se'n pot rebre només una dosi?

A la vista dels resultats disponibles, aquesta mesura no és recomanable.

L'eficàcia demostrada amb l'administració d'una dosi única, encara que superior al 50%, va ser menor que amb l'esquema complet. Malgrat això, aquesta estratègia s'ha seguit en gran part de la població israeliana per aconseguir una immunització extensa i ràpida per després consolidar-la amb la dosi de record, però sense complir els intervals òptims establerts d'acord amb l'esquema dels assaigs clínics.

A Dinamarca, en previsió d'una possible falta de proveïment, el govern va establir que el període entre vacunes seria de sis setmanes.

La segona dosi es pot administrar més tard de 21 o 28 dies i, tot i així, ser efectiva? Quin marge de temps hi ha?

L'objectiu de la primera vacuna és "preparar" la resposta immune, el segon, "potenciar-la". Tot i que la majoria dels participants en els assajos van rebre la segona dosi en la data prevista (excepte la d'Oxford), no hi ha cap motiu biològic perquè l'administració de la segona dosi faci disminuir l'eficàcia de la vacuna sempre que es rebi abans d'un interval no gaire llarg. A la pràctica, la segona dosi s'hauria d'administrar tan aviat com fos possible després de la dosi programada.

En cas de no poder rebre la segona dosi en el termini establert, tot i que el límit recomanat seria +/- 4 dies, pot ser administrada de manera eficaç i segura fins al dia 42.¹⁵

Si un pacient presenta algun símptoma o malaltia aguda, cal retardar la vacunació?

La vacunació s'ha de diferir en persones amb malaltia aguda, preferiblement fins després de la recuperació. No obstant això, les persones amb malalties cròniques i símptomes estables (MPOC i dispnea a l'esforç, malalties inflamatòries intestinals i símptomes gastrointestinals) són elegibles per rebre-la. Molts dels participants en els assaigs clínics de la fase 3 presentaven problemes mèdics subjacents i si bé no eren

malalts aguts i és possible que alguns tinguessin símptomes de malalties.

És possible intercanviar les vacunes d'ARNm i rebre la segona dosi de l'altra?

Malgrat que no és esperable que hi hagi problemes si s'intercanvien les diferents vacunes d'ARNm, no hi ha cap evidència i, per tant, no està indicat. No hi ha dades de seguretat o eficàcia sobre l'ús d'una vacuna diferent per a la segona dosi. No hauria de ser problemàtic en situacions excepcionals però no és recomanable. Per tant, totes dues dosis haurien de ser de la mateixa especialitat de vacuna.^{1,2}

V. Pacients amb COVID-19

o possible COVID-19

Els pacients que s'han recuperat de COVID-19 han de rebre la vacuna?

Sí, haurien de posar-se-la. Algunes de les persones (un 2% aproximadament) que van participar en els assajos clínics tenien proves d'infecció prèvia amb SARS-CoV-2 (prova d'anticossos positiva) i les vacunes van ser segures i efectives en aquest grup. No obstant això, aquests receptors podrien estar sotmesos a un endarreriment marcat per la seva taxa d'anticossos.

Un pacient que ha seguit un tractament amb anticossos, sèrum convalescent o tots dos contra COVID-19, hauria de rebre la vacuna?

Teòricament, els anticossos monoclonals o el plasma convalescent per al tractament de COVID-19 podrien reduir l'eficàcia del vaccí. Qualsevol persona que hagi rebut aquests tractaments hauria d'endarrerir l'administració almenys 90 dies, una durada que tingui en compte tant la semivida coneguda d'aquestes teràpies com la baixa probabilitat que algú amb COVID-19 experimenti una reinfecció en aquest període de temps¹⁵. Hem de destacar que la informació d'aquesta població és molt limitada ja que el tractament amb aquestes estratègies només està disponible en l'entorn d'assaigs clínics molts dels quals encara no han acabat.

VI. Població especial

La població pediàtrica pot rebre la vacuna?

Els infants i els joves presenten un risc molt baix de

malaltia greu o complicacions per COVID-19 comparats amb els adults o la gent gran, generalment, per aquest motiu no es recomana la vacunació en aquest grup.¹⁴ Malgrat això, protegir els infants contra la infecció per SARS-CoV-2 és alhora una obligació ètica i una necessitat pràctica, raó per la qual calen dades en població pediàtrica.¹⁶ A tot això s'hi ha d'afegir que aquesta població no s'ha inclòs en els assaigs clínics i, probablement, de moment no s'inclou ja que es tracta d'un grup amb una afectació molt limitada.

Dones embarassades i lactants han de vacunar-se?

No hi ha prou evidència per recomanar-ne l'ús en l'embaràs. En termes generals, la vacunació d'embarassades s'ha de posposar al final de la gestació.

En situacions molt particulars d'embarassades que

formen part d'un grup en el qual es recomana la vacunació per exposició alta (per exemple, sanitàries) o que presenten un risc alt de complicacions de COVID-19, pot plantejar-se la vacunació d'acord amb la valoració benefici/risc conjunta amb el personal que segueix l'embaràs i amb el consentiment informat pertinent ja que, tot i que és una vacuna que no conté virus vius, no hi ha dades de seguretat en l'embaràs. Hi ha un qüestionari elaborat per entitats sanitàries internacionals com el Center for Diseases Control and Prevention (CDC) que especifica l'enfoc concret a adreçar a aquesta població perquè valori individualment si es vol adherir a la vacuna o no. No cal fer una prova d'embaràs abans de vacunar.¹⁴

En cas d'un embaràs inadvertit, si es produeix una vacunació no es recomana interrompre'l, però cal posar

Taula 1. Característiques de les vacunes COVID-19 aprovades per l'EMA en aquest moment

	Pfizer / BioNTech (BNT162b2)	Moderna (mRNA-1273)	AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19, AstraZeneca)
Tipus de vacuna	ARNm	ARNm	Vector adenovirus no replicant
Presentació farmacèutica	Vial multidosis (5-6 dosis/vial)(22) Cada dosi 0,3ml	Vial multidosis (10 dosis) Cada dosi 0,5ml	Vial multidosis de 4ml (8 dosis) o 5ml (10-11 dosis) Cada dosi 0,5ml
Pauta vacunal	2 dosis separades 21 dies Intramuscular (deltoides)*	2 dosis separades 28 dies Intramuscular (deltoides)*	2 dosis separades 4-12 setmanes Intramuscular (deltoides)*
Conservació previ ús (central de subministrament)	Ultracongelador (-60°C a -80°C) 6 mesos	Congelador (-15°C a -25°C) 7 mesos	Refrigerador (2-8°C) Data caducitat
Descongelació vacuna congelada	3 hores a nevera (30 minuts a 15-25°C)	2,5 hores a nevera (1 hora a 15-25°C)	No aplicable
Conservació en hospitals/CAP abans de diluir o perforar vials	Refrigerador (2-8°C). Estable 5 dies	Refrigerador (2-8°C) Estable 30 dies	Refrigerador (2-8°C) Data caducitat
Conservació després de dilució/perforació	6 hores a 2-25°C	6 hores a 2-25°C	6 hores a 2-25°C
Preparació	Treure vial nevera 1 hora abans	Treure vial nevera 15 min abans	No cal
Homogeneïtzació	Invertir suaument 10 vegades el vial per homogeneïtzar. NO AGITAR	Invertir suaument el vial per homogeneïtzar. NO AGITAR	No cal. NO AGITAR
Dilució	- Amb una tècnica asèptica, carregar 1,8 ml de diluent (clorur sòdic al 0,9%) en una xeringa de 2 mL i afegir al vial. - Equilibrar la pressió de l'interior del vial abans de retirar l'agulla, extraient 1,8 ml d'aire amb la xeringa buida. - Invertir de nou suaument el vial 10 vegades, NO AGITAR	No cal dilució	No cal dilució
Preparar les dosis individuals	- Amb una tècnica asèptica, extreure 0,3 ml del vial diluït amb una xeringa d'1 ml amb una agulla per via IM. - Utilitzar la mateixa agulla per extreure i administrar la vacuna, per evitar pèrdues. - Eliminar possibles bombolles d'aire amb l'agulla dins el vial per evitar pèrdues.	- Amb una tècnica asèptica, extreure 0,5 ml del vial amb una xeringa d'1 ml amb una agulla per via IM. - Eliminar possibles bombolles d'aire amb l'agulla dins el vial per evitar pèrdues.	- Amb una tècnica asèptica, extreure 0,5 ml del vial amb una xeringa d'1 ml amb una agulla per via IM. - Eliminar possibles bombolles de aire amb l'agulla dins el vial per evitar pèrdues.

*En cas de persones amb poca massa muscular, cal valorar la massa muscular del deltoides i si no és possible injectar en aquesta zona, s'ha de vacunar en el múscul vast lateral de la cuixa.

el fet en coneixement del professional sanitari de referència perquè en faci un seguiment.¹⁴

Tampoc hi ha dades sobre els possibles efectes de la vacuna en la lactància, ni en la producció de llet ni sobre el lactant si bé no es considera que les vacunes d'ARNm siguin un risc per al lactant. Una mare que alleta i que forma part d'un grup a qui es recomana la vacunació per exposició alta (sanitàries, ...) o que té un risc alt de complicacions per la COVID-19, pot rebre la vacuna.¹⁴

El Comité Asesor de Vacunas Español-Asociación Española de Pediatría ha elaborat un document que revisa l'evidència disponible i fa una sèrie de recomanacions.¹⁷ En aquells contextos de transmissió comunitària alta i en gestants amb risc d'exposició no evitable i risc elevat de malaltia greu (edat, obesitat, hipertensió, diabetis, etc.) recomana oferir vacunació, facilitar la informació necessària i que la persona en qüestió decideixi.

Hi ha un límit d'edat o una edat mínima per administrar la vacuna?

La vacuna de Pfizer pot ser administrada a partir dels 16 anys i la de Moderna i Oxford a partir dels 18 (3,4). Quant a l'edat màxima, no hi ha límit i donada l'especial afectació de la malaltia en el grup persones adultes, es recomana la vacunació sistemàtica si no hi ha contraindicacions. Quant a l'eficàcia demostrada en els assajos clínics, la vacuna de Pfizer va incloure 15.921 (42,2%) voluntaris > 55 anys, amb una eficàcia del 93,7% en > 55 anys, 94,7% en més grans de 65 i 100% en més grans de 75¹. La vacuna de Moderna va incloure 7.512 (24,8%) voluntaris d'edat superior a 65 anys, amb una eficàcia en aquest grup poblacional de 86,4%². L'evidència és limitada en més grans de 65 anys amb la vacuna d'Oxford.

Les persones amb comorbiditats han de rebre la vacuna?

Sí, haurien de rebre la vacuna totes les persones més grans de 65 anys i aquelles de 16 a 64 anys (excepte Moderna i Oxford que és a partir dels 18) que tinguin documentada una condició de salut subjacent que els faci més vulnerables a la COVID-19.

En el cas de les persones amb immunodepressió o en tractament immunosupressor (corticoides inclo-

sos), no està contraindicada la vacunació de les vacunes ARNm, tot i que pot disminuir la resposta immune. La majoria d'aquestes persones no estaven incloses en els assajos clínics, però els principals organismes nacionals i internacionals, valorant risc benefici, en recomanen la vacunació.¹⁸

Els pacients amb alteració de la coagulació, poden ser receptors?

Sí, es pot aplicar amb seguretat ja que les injeccions intramusculars són de petit volum. Es recomana l'ús d'una agulla prima (23G o 25G) i després de la vacunació, mantenir una pressió en el punt d'injecció (sense fregar-lo) dos minuts.

En el cas de estar en tractament amb anticoagulants com l'acenocumarol (Sintrom®) o warfarina, és segur sempre que l'INR es mantingui controlat.

Quines vacunes en preparació s'aprovaran abans?

En aquests moments hi ha 127 vacunes en investigació, algunes desenvolupades a l'Estat espanyol. Entre els múltiples candidats a vacuna en tot el món, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA, en data de 11/2/21, avalua la viabilitat dels vaccins COVID-19 següents:

1. És possible que la propera vacuna Ad26.COVS.2, de Johnson & Johnson/Janssen, s'afegeixi a l'arsenal contra la COVID-19. És una vacuna potencialment d'una única administració i és un vector de serotip 26 (Ad26) d'adenovirus humà recombinant i incompetent que codifica una proteïna S (Spike) SARS-CoV-2 de longitud completa i estabilitzada. Una única dosi d'Ad26.COVS.2 es va associar a anticossos d'unió S i neutralitzants en més del 90% dels participants.¹⁹ Un altre avantatge potencial és l'emmagatzematge: només requereix una refrigeració de 2-8°C i no necessita congelació com les de Pfizer i Moderna. La vacuna Ad26.COVS.2 es pot refrigerar fins a tres mesos a 2-8°C.
 2. L'altra vacuna és la de Novavax i consisteix en subunitats proteiques del virus (com la grip i l'hepatitis A i B). L'estratègia de vacunació inclou dues dosis separades 21 dies i necessita conservació en nevera.²⁰
- Les vacunes que avalua el CHMP es poden consultar en

temps real a <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-medicines-under-evaluation>

Cal dir que en data 10/2/21, l'EMA no havia rebut encara l'aplicació per avaluar la vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac) malgrat que hi ha notícies contradictòries als mitjans de comunicació. Últimament, Sputnik V ha demostrat una eficàcia del 91,6% contra el COVID-19 amb bona tolerància en un assaig de

fase 3.²¹ Es tracta d'una vacuna basada en una combinació d'adenovirus recombinant (rAd) i s'administra per via intramuscular en un règim prime-boost: un interval de 21 dies entre la primera dosi (rAd26) i la segona (rAd5), ambdós vectors portadors del gen glicoproteïna S del SARS-CoV-2.

El fet d'haver-me vacunat pot afectar els tests o diagnòstic de la COVID-19?

Les vacunes per combatre la COVID-19 no afecten ni els resultats de la prova PCR ni els test d'antígens.

BIBLIOGRAFIA

1. AEMPS. Ficha técnica COVID-19 vaccine moderna, dispersion inyectable [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201507001/FT_1201507001.html
2. AEMPS. Ficha técnica Comirnaty concentrado para dispersión inyectable [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201528001/FT_1201528001.html
3. EMA. EMA receives application for conditional marketing authorisation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-conditional-marketing-authorisation-covid-19-vaccine-astrazeneca>
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30;
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
7. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of COVID-19 in Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Jan 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746>
8. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1920–31.
9. Rathnasinghe R, Jangra S, Cupic A, Martínez-Romero C, Mulder LCF, Kehrer T, et al. The N501Y mutation in SARS-CoV-2 spike leads to morbidity in obese and aged mice and is neutralized by convalescent and post-vaccination human sera Contributed equally. *medRxiv*. 2021;2021.01.19.21249592.
10. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants.
11. Muik A, Wallisch A-K, Sängler B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv*. 2021;2021.01.18.426984.
12. 1o Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19 (25-01-2021) - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2021 Jan 30]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/1o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19-25-01-2021/>
13. SEI Sociedad Española de Inmunología. Nota informativa sobre reacciones a la primera dosis de la vacuna en individuos que ya han pasado la enfermedad [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 24]. Available from: https://www.inmunologia.org/images/site/noticias/NOTA_INFORMATIVA_VACUNA_EN_INDIVIDUOS_QUE_YA_HAN_PASADO_LA_ENFERMEDAD.pdf
14. Catsalut. Recomanacions de vacunació contra la COVID-19 Informació per a professionals de la salut 6a actualització. 15 de gener de 2021 Programa de vacunacions de Catalunya [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 24]. Available from: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-
15. Interim Clinical Considerations for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine | CDC [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2F%2Finfo-by-product%2Fpfizer%2Fclinical-considerations.html
16. Klass P, Ratner AJ. Vaccinating Children against Covid-19 - The Lessons of Measles. *N Engl J Med*. 2021 Jan 20;NEJMp2034765.
17. Vacunación de la covid en el embarazo y lactancia | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. [cited 2021 Jan 27]. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunacion-de-la-covid-en-el-embarazo-y-lactancia>
18. ESMO. ESMO statements for vaccination against covid-19 in patients with cancer [Internet]. [cited 2021 Jan 27]. Available from: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>
19. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Jan 13;NEJMoa2034201.
20. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2320–32.
21. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, Tukhvatulin AI, Zubkova O V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb;0(0).
22. European Medicines Agency. Extra dose from vials of Comirnaty COVID-19 vaccine [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 24]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/extra-dose-vials-comirnaty-covid-19-vaccine>

El CIM informa. Actualitat COVID-19

Vacunes per combatre el SARS-CoV-2

M. Perelló, Centre d'Informació del Medicament COFB.

Paraules clau: COVID, salut pública i vacunes.

En el context actual de pandèmia de COVID-19, el desenvolupament d'una vacuna eficaç i segura, que es pugui utilitzar en una estratègia poblacional, és imprescindible per contribuir a reduir el nombre de casos, les hospitalitzacions i les morts relacionades amb la infecció per COVID-19.

En aquest sentit, la Comissió Europea va presentar una estratègia per accelerar el desenvolupament, la fabricació i el desplegament de vacunes per combatre la COVID-19, que pretén garantir la qualitat, la seguretat i l'eficàcia i un accés ràpid, equitatiu i en igualtat de condicions dels Estats membres.

El 15 d'octubre de 2020, la Comissió Europea publicava una comunicació sobre la preparació de les estratègies de vacunació contra la COVID-19 i el desplegament en la qual assenyalava els elements clau a tenir en compte en les estratègies nacionals de vacunació.¹

En el procés de desenvolupament d'una vacuna hi ha diferents fases: una fase exploratòria i preclínica amb estudis en animals de laboratori i les fases I, II i III per determi-

nar la dosi òptima, explorar la seguretat inicial i caracteritzar el perfil d'eficàcia i seguretat. Finalment, les dades són avaluades per les agències reguladores de medicaments de manera que si demostren ser eficaçes i segures, concedeixen l'autorització per ser comercialitzades i comencen les activitats de farmacovigilància.²

Vacunes que formen part de l'estratègia europea

Fins a data d'avui, **la UE ha autoritzat l'ús de tres vacunes** segures i eficaçes contra la COVID-19, d'acord amb les recomanacions científiques positives de l'Agència Europea del Medicament, i que actualment formen part de l'estratègia de vacunació de l'Estat espanyol.

- **Basades en ARNm que codifica la proteïna S del SARS-CoV-2, en una nanopartícula lipídica**
 - Vacuna de Pfizer-BioNTech (Comirnaty®)
 - Vacuna de Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna®)

A finals de desembre, la Comissió Europea va autoritzar la comercialització de la vacuna Comirnaty® i el 6 de

Imatge 1. Fases del desenvolupament de les vacunes

Font. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social



gener del 2021 l'EMA va recomanar l'autorització condicional de la vacuna de Moderna.

Ambdues proporcionen a les cèl·lules les instruccions per produir una proteïna viral que indueix una resposta immunitària contra l'agent infecciós concret i afavoreixi que l'organisme generi una memòria immunitària.

Requereixen dues dosis per induir protecció, amb un interval de 28 dies en la vacuna de Moderna, i de 21 en la vacuna de BioNTech. Les principals característiques estan descrites a la taula 1.

L'ús d'aquesta tècnica representa una novetat, atès que no hi ha cap vacuna prèvia d'aquest tipus.³

Les dues vacunes generen resposta tant d'anticossos neutralitzants com d'immunitat cel·lular contra l'antigen de l'espícula (S).⁴

Hi ha una altra vacuna basada en aquesta tecnologia, pendent encara d'aprovació, anomenada Curevac® amb una pauta de vacunació de dues dosis. A més, permetria una conservació semblant a vacunes sistemàtiques, entre 2 i 8°C.

• Vacuna basada en vectors vírics

Utilitzen un virus modificat genèticament com a missatger o vector amb capacitat de produir proteïnes (generalment la proteïna S) del virus SARS-CoV-2 en les cèl·lules, mitjançant petits fragments d'ADN o ARN.

- Vacuna d'Oxford-AstraZeneca (adenovirus de ximpanzé no replicant que vehicula la proteïna S)

L'esquema vacunal consisteix en dues dosis administrades en un interval de 28 dies. **Es tracta de la primera vacuna contra la covid de vectors virals autoritzada** i ha demostrat una eficàcia aproximadament del 60%⁸, encara que **dades més recents mostren una efectivitat global del 67%**⁹.

Una altra vací que s'espera que sigui aprovat, aproximadament el mes de març, és la vacuna de Johnson&Johnson /Janssen, basada en adenovirus humà 26 no replicant que vehicula la proteïna S.

En aquest cas, la pauta de vacunació està per definir. Una dosi de vacuna genera respostes d'anticossos neutralitzants en totes les edats fins i tot en les persones de 65 anys o més.

La tecnologia utilitzada per elaborar aquestes vacunes ha estat utilitzada prèviament i produeix una resposta immunitària potent que implica tant les cèl·lules B com les T.⁷

Per últim, i encara en fase d'assaigs clínics i, per tant, pendents d'aprovació, hi ha les **vacunes basades en subunitats proteïques** que contenen proteïnes del virus (generalment la que es localitza a la superfície del SARS-CoV-2, la proteïna S).

Les vacunes basades en aquesta tècnica són la Novavax (nanopartícules de proteïna S obtinguda per tecnologia

Imatge 2. Etapes per avaluar i autoritzar les vacunes per combatre la COVID-19

Font. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Pasos para la evaluación y autorización de las vacunas frente a la COVID-19

Solicitud de autorización de comercialización



Evaluación de la EMA



Evaluación de la Comisión Europea y autorización



Comercialización en toda la Unión Europea



#VacunasConGarantías



ADN recombinant) que requereix dues dosis per induir protecció i l'interval és de 21 dies i la de Sanofi/GSK (proteïna S purificada amb adjuvant).

La metodologia ja utilitzada en el desenvolupament d'altres vacunes, proporciona una resposta immunitària potent i estan indicades per a persones amb problemes del sistema immunitari. A més, són relativament estables.

La fase de desenvolupament es farà al llarg del 2021.¹

Estratègia de vacunació

El *Consejo Interterritorial* de l'SNS (CISNS), en el qual hi ha representades les comunitats autònomes i el Ministeri de Sanitat, va optar per seguir una estratègia única de vacunació en tot el territori de l'Estat.

Atès que les primeres vacunes contra la COVID-19 estaran disponibles en quantitat limitada que augmentarà de forma gradual, s'ha d'establert un **ordre de prioritat dels grups de població a vacunar**, en els quals s'ha tingut en compte els criteris següents: risc d'exposició, de transmissió i de malaltia greu i l'impacte socioeconòmic de la pandèmia en cada grup de població.

En la primera etapa, la vacuna serà per als grups següents:

1. Residents i personal sanitari i sociosanitari
2. Personal de primera línia en l'àmbit sanitari i sociosanitari
3. Altre personal sanitari i sociosanitari
4. Persones considerades grans dependents no institucionalitzats

Finalment, el CISNS acordarà la prioritització final de la vacunació als grups de població.¹

Conclusions

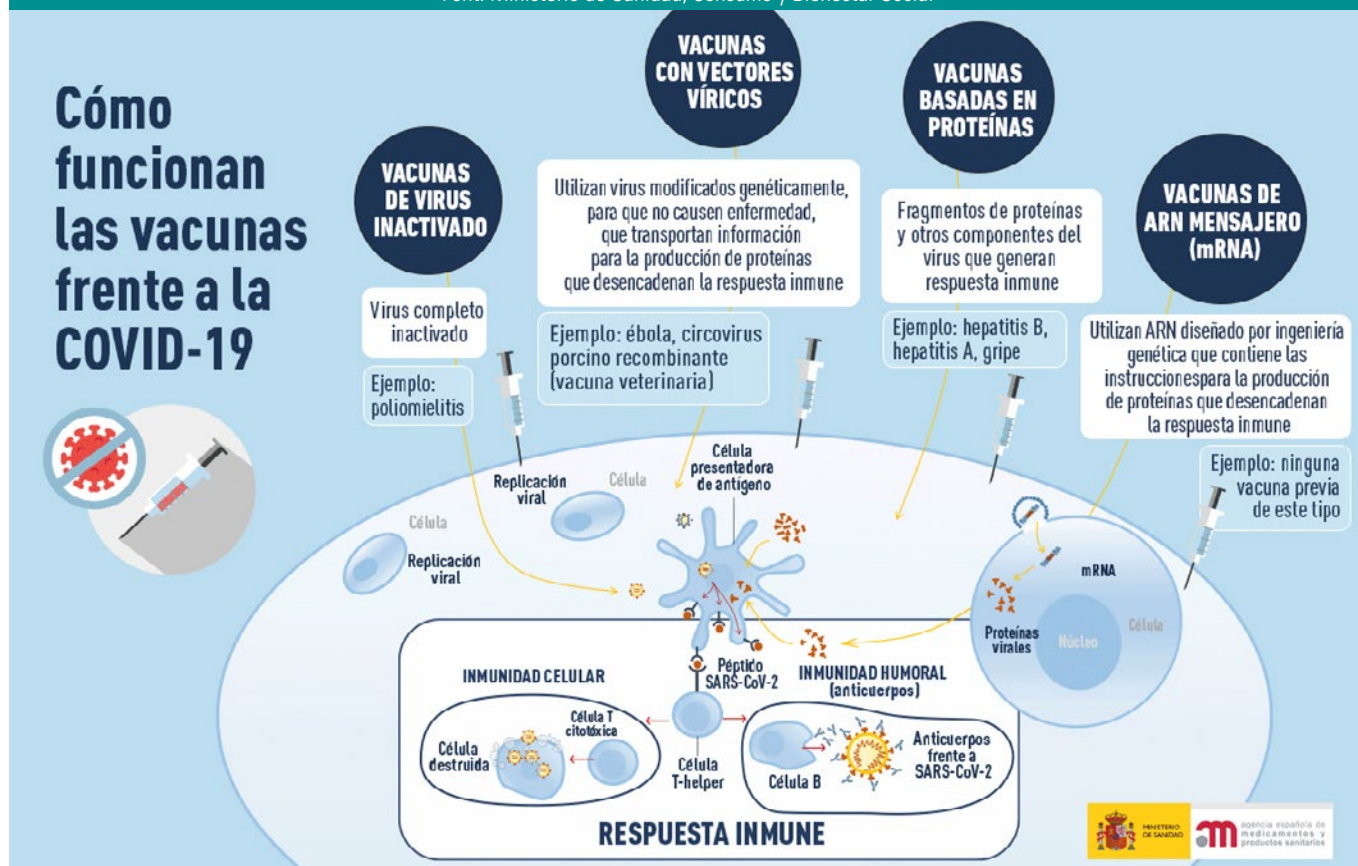
Com sabem, la vacunació ha estat una de les mesures més determinants en salut pública ja que ha permès disminuir la càrrega de la malaltia i la mortalitat per malalties infeccioses transmissibles en la infància. També proporciona beneficis socials i econòmics.

Les vacunes contra la COVID-19 es presenten com una de les estratègies més rellevants de cara al control de la pandèmia.

En aquest sentit, el ministeri de sanitat ha establert

Imatge 3. Funcionament de les vacunes contra la COVID-19

Font. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social



una estratègia de vacunació comuna que consisteix en crear un registre estatal i adquirir i distribuir les vacunes en col·laboració amb les comunitats autònomes.

La Comissió Europea coordina l'adquisició de vacunes i negocia acords de compra anticipada, amb pressupost europeu amb les companyies farmacèutiques, i estaran disponibles per aplicar sempre que la Unió Europea les autoritzi d'acord amb el procediment establert per l'EMA.

Les conclusions més rellevants referents a les vacunes COVID-19 fins el moment actual són:

- Plataformes vacunals diverses i algunes no utilitzades prèviament a escala poblacional.
- En models animals, totes aquestes vacunes van induir anticossos davant de la proteïna S.

Taula 1. Principals característiques de les vacunes basades en ARNm autoritzades per combatre la COVID-19.^{5,6}

	Comirnaty®	COVID-19 Vaccine Moderna®
Indicació	Immunització activa per prevenir la COVID-19 causada pel virus SARS-CoV-2, en persones a partir de 16 anys	Immunització activa per prevenir la COVID-19 causada pel SARS-CoV-2, en adults a partir dels 18 anys
Administració	Via intramuscular en una sèrie de dues dosis (0,3 ml) amb un interval d'almenys 21 dies	Via intramuscular en una sèrie de dues dosis (0,5 ml) amb un interval de 28 dies
Tipus d'immunitat	Anticossos neutralitzants i immunitat cel·lular contra l'antigen de l'espícula (S)	Anticossos neutralitzants i immunitat cel·lular contra l'antigen de l'espícula (S)
Eficàcia en assaig clínic	95%	94,1%
Reaccions adverses	Més freqüents: dolor local, fatiga, cefalea, mialgia, calfreds i artràlgia	Més freqüents: cefalea, nàusees, vòmits, dolor i rigidesa muscular, dolor local, fatiga, calfreds i febre
Conservació	En congelador entre -90 °C i -60 °C en l'envàs original	En congelador entre -25 °C i -15 °C en l'envàs original

- En general, els esquemes de vacunació consten de dues dosis.
- En els assaigs clínics de fase I i II, les vacunes han mostrat un perfil acceptable de seguretat. La reactogenicitat és menor en els subjectes de més edat.
- Les vacunes indueixen respostes d'anticossos neutralitzants, fins i tot en persones grans, i respostes cel·lulars.
- Fins ara no s'ha observat, ni en models animals ni en cap assaig clínic, la inducció d'immunopatogenicitat o de malaltia respiratòria a conseqüència de la vacunació.
- Els anticossos neutralitzants sembla que són els responsables de la protecció.
- Algunes vacunes necessiten temperatures molt baixes d'emmagatzemament i conservació.

L'objectiu principal és assolir una cobertura de vacunació igual o superior al 60%, que es calcula que és la necessària per aconseguir la immunitat col·lectiva i la que recomana l'OMS.

Per acabar, destacar la importància de contribuir al millor coneixement del perfil benefici-risc de les vacunes contra la COVID-19 a través de la identificació de possibles reaccions adverses que no s'hagin identificat en els assaigs clínics fets. Per això, **és imprescindible la participació de tots els professionals sanitaris a la notificació de sospites d'efectes secundaris al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.**

www.targetagroga.cat

BIBLIOGRAFIA

1. Estrategia de Vacunación COVID-19 en España. Líneas maestras. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Actualitzat a 23 de novembre de 2020. [consulta 4 gener 2021]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/24.11241120144431769.pdf>
2. Vacunas y Programa de Vacunación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [consultat 4 gener 2021]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/vacunasCovid19.htm>
3. Vacunas contra la COVID de ARN: BNT162B2 DE Biontech y Pfizer. Asociación Española de Pediatría. Actualitzat a 8 de gener de 2021. [consulta 11 gener 2021]. Disponible a: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/covid-vacunas-ARN-BNT162b2-BioNTech-Pfizer>
4. Covid-19 vaccines: delivering protective immunity. BMJ 2020; 371:m4838; December 2020. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4838>
5. Comirnaty®. Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Diciembre 2020. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201528001/FT_1201528001.html
6. COVID-19 Vaccine Moderna®. Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201507001/FT_1201507001.html
7. Vacunas contra la COVID de vectores virales: CHADOX1 de la Universidad de Oxford y AstraZeneca. Asociación Española de Pediatría. Actualitzat a 2 de gener de 2021. [consulta 11 gener 2021]. Disponible a: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/covid-vacunas-vector-viral-ChAdOx1-Oxford-AstraZeneca>
8. Nota informativa: La EMA recomienda la autorización de la tercera vacuna frente a la COVID-19. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, gener 2021. [consultat 1 febrer 2021]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laA-EMPS/2021/docs/NI-AEMPS-9-2021-autorizacion-AstraZeneca.pdf?x98091>
9. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021 Jan 9; 397(10269): 99–111.

Casos Clínic

Cetoacidosi diabètica en un pacient tractat amb inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa 2

I. Conejo, servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

L. López, servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

C. Martínez-Molina, servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

N. Garin, servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Paraules clau: Diabetis mellitus, hiperglucèmia, cetoacidosis diabètica, Hiperglucèmia hiperosmolar, inhibidor del cotransportador de sodi-glucosa de tipus 2.

INTRODUCCIÓ

La diabetis mellitus (DM) és un conjunt de trastorns metabòlics que convergeixen en un nexa comú, la hiperglucèmia crònica, i que destaca per tenir una prevalença elevada, 466 milions de persones afectades a tot el món, l'any 2019¹. A Catalunya, es calcula una prevalença al voltant dels 600.000 casos, amb afectació especial dels més grans de 65 anys².

La diabetis mellitus de tipus 2 (DM2) es caracteritza per una deficiència relativa en la producció d'insulina o en la resistència. És la forma més prevalent de DM i està vinculada a factors de risc com: antecedents familiars, sobrepès i obesitat, sedentarisme, edat i hipertensió, entre altres. Les mesures dietètiques i els canvis en l'estil de vida són claus per prevenir i fer el tractament no farmacològic de la hiperglucèmia.

El control regular de la glucèmia i el manteniment de valors adequats d'HbA1c un temps llarg s'han associat a una reducció de les complicacions tant de tipus microvasculars com la retinopatia, la neuropatia i la nefropatia diabètica, com de tipus macrovasculars com l'aterosclerosi, l'infart de miocardi i l'ictus.

Entre les complicacions a curt termini, destaquen la cetoacidosi diabètica (CAD) i la síndrome hiperglucèmica hiperosmolar (SHH). Ambdues són emergències metabòliques greus habitualment associades a pacients amb DM1 i DM2 respectivament, en les quals un diagnòstic precoç i un tractament adequat són fonamentals per garantir l'èxit.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Home de 57 anys amb antecedents d'esquizofrènia,

en tractament amb olanzapina, obesitat (110 kg), dislipèmia i DM2 en tractament amb metformina, vildagliptina i empagliflozina, tots antidiabètics orals (ADO). L'ús d'antipsicòtics (olanzapina) té com a efectes adversos freqüents l'augment de pes, la hiperglucèmia, la resistència a la insulina o la hiperlipèmia entre altres, dada que significa una dificultat afegida al control metabòlic correcte del pacient.

Valoració del tractament antidiabètic de base

El seguiment mèdic dels pacients amb DM2 s'acostuma a fer mitjançant la determinació de l'HbA1c. L'objectiu en pacients adults com el del cas que presentem és mantenir els valors d'HbA1c < 7%. Tot i així, les guies de pràctica clínica recomanen individualitzar el valor objectiu en funció de les necessitats i les característiques personals com ara risc d'hipoglucèmies, esperança de vida, comorbiditats, presència de complicacions vasculars, etc.

Les guies internacionals, que inclouen l'*American Diabetes Association* (ADA)³ i la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁴ consideren la metformina el tractament inicial de primera línia si no hi ha contraindicació. En cas de no assolir l'objectiu d'HbA1c, es recomana afegir un segon i fins i tot un tercer fàrmac abans d'insulinitzar, l'elecció del qual ha de dependre d'una valoració centrada en el pacient. Aquests fàrmacs poden ser un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4), pioglitazona, una sulfonilurea (SU), un inhibidor del cotransportador de sodi-glucosa de tipus 2 (iSGLT2), un anàleg del pèptid similar al glucagó-1 (GLP-1) o una combinació d'aquests. En cas que el pacient presenti una malaltia cardiovascular

El tractament antidiabètic del cas és considerat correcte. Com a primer esglao terapèutic iniciem metformina en un pacient amb funció renal correcta i obesitat en què, a més, el fàrmac contribuirà a controlar el pes. Com a segon fàrmac, afegim vildagliptina, un iDPP4 que presenta un bon perfil de seguretat sense afectar el pes. El pacient tindria contraindicat l'ús d'SU pel risc d'hipoglucèmies i d'SU i pioglitazona pel risc de possible

ARGLP1: agonistes del receptor del peptid similar al glucagó-1; **IDPP4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **ISGLT2:** inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2.

The graph displays the evolution of blood glucose levels (Glucemia) and hemoglobin A1c (HbA1C) over time. The x-axis represents time from 07/2017 to 07/2020. The left y-axis represents Glucemia in mg/dL (0 to 450), and the right y-axis represents HbA1C in % (0 to 9). The green line represents Glucemia, and the blue line represents HbA1C. Both lines show a significant increase in 2020, with Glucemia reaching approximately 380 mg/dL and HbA1C reaching approximately 7.5%.

Fecha	Glucemia (mg/dL)	HbA1C (%)
07/2017	~100	~7.0
01/2018	~150	~6.5
07/2018	~200	~7.0
01/2019	~220	~7.5
07/2019	~120	~6.5
01/2020	~110	~6.5
07/2020	~110	~6.5
07/2020 (último)	~380	~7.5

A Evolution of Glucose (Glucémie) in mg/dL. The y-axis ranges from 0 to 500. The x-axis shows time from 0 to 66 hours. The glucose level starts at approximately 380 mg/dL at 0h, drops to 200 mg/dL at 8h, rises to 250 mg/dL at 24h, drops to 110 mg/dL at 34h, and then slightly increases to 130 mg/dL at 66h.

Temps des de l'ingrès (h)	Glucémie (mg/dL)
0	380
8	200
16	230
24	250
34	110
42	110
66	130

B Evolution of Potassium (K) and Phosphorus (P) in mmol/L. The y-axis ranges from 0 to 5. The x-axis shows time from 0 to 66 hours. Potassium (K, green line) starts at ~3.2 mmol/L at 0h, peaks at ~3.8 mmol/L at 24h, and ends at ~3.5 mmol/L at 66h. Phosphorus (P, yellow line) starts at ~0.6 mmol/L at 8h and increases to ~1.0 mmol/L at 66h.

Temps des de l'ingrès (h)	K (mmol/L)	P (mmol/L)
0	3.2	-
8	3.0	0.6
16	2.8	0.6
24	3.8	0.5
34	2.8	0.3
42	3.0	0.4
66	3.5	1.0

C Evolution of Glomerular Filtrate (Filtrat glomerular) in ml/min and Creatinine in mg/dL. The left y-axis for Filtrate ranges from 0 to 250 ml/min. The right y-axis for Creatinine ranges from 0 to 2.5 mg/dL. The x-axis shows time from 0 to 66 hours. Filtrate (red line) starts at ~50 ml/min at 0h and increases to ~200 ml/min at 66h. Creatinine (orange line) starts at ~2.2 mg/dL at 0h and decreases to ~0.6 mg/dL at 66h.

Temps des de l'ingrès (h)	Filtrat glomerular (ml/min)	Creatinine (mg/dL)
0	50	2.2
8	70	1.8
16	80	1.6
24	90	1.4
34	120	1.1
42	150	0.8
66	200	0.6

D Evolution of pH. The y-axis ranges from 7.15 to 7.5. The x-axis shows time from 0 to 66 hours. The pH starts at ~7.22 at 0h, rises to ~7.38 at 8h, drops to ~7.32 at 16h, and then rises steadily to ~7.48 at 66h.

Temps des de l'ingrès (h)	pH
0	7.22
8	7.38
16	7.32
24	7.38
34	7.45
42	7.47
66	7.48

20

augment de pes en un pacient obès. Finalment, en ser necessari afegir un tercer fàrmac, vam optar per iniciar empagliflozina, un iSGLT2 que també presenta un efecte beneficiós en el control de pes en un pacient amb impossibilitat de seguir correctament les mesures higièniques i dietètiques i no tributari d'insulinització per malaltia psiquiàtrica no estable i, per tant, amb risc elevat d'hipoglucèmies (figura 2).

Complicacions hiperglucèmiques de la diabetis

El pacient havia vingut al servei d'urgències de l'hospital per mareig, nàusees i vòmits de dies d'evolució acompanyats de dolor abdominal. No havia pres AAS ni AINE i negava cap altra simptomatologia concomitant. Durant la exploració a urgències presentava taquicàrdia i taquipnea lleu, deshidratació amb sequedat de mucoses i set. Se li va fer una analítica sanguínia en la qual destacava insuficiència renal aguda de tipus pre renal per deshidratació, hipopotasèmia, hiperglucèmia, acidosi metabòlica i cossos cetònics positius que orientaven el diagnòstic cap a una CAD en pacient amb DM2 (figura 3).

Fisiopatologia^{3,6,7}

La CAD es defineix per la coexistència d'hiperglucèmia, acidosi metabòlica i cetonèmia. En la CAD, la deficiència absoluta d'insulina i l'augment d'hormones contrareguladores (glucagó, catecolamines, cortisol i hormona del creixement) alteren el metabolisme glucídic i lipídic, provoquen hiperglucèmia i afavoreixen la formació de cossos cetònics que generaran cetonèmia, acidosi metabòli-

ca i diüresi osmòtica i afavoriran la pèrdua d'electròlits. Les causes possibles són: infeccions, baixa adherència al tractament de la DM, ús de fàrmacs com corticosteroides, diürètics tiazídics, neurolèptics o iSGLT2, consum d'alcohol o de drogues o la pancreatitis.

L'SHH es caracteritza per una hiperglucèmia greu, osmolaritat sèrica elevada i deshidratació, però sense cetoacidosis. A diferència de la CAD, en l'SHH hi ha un dèficit relatiu d'insulina que resulta insuficient perquè els teixits puguin aprofitar tota la glucosa circulant, però suficient per prevenir la lipòlisi i la producció de cossos cetònics. A més, es produeix una marcada deshidratació intracel·lular amb pèrdua d'aigua i sodi a conseqüència de la tendència a la compensació de la hiperosmolaritat plasmàtica.

Sintomatologia i diagnòstic diferencial^{3,6,7}

Els pacients amb CAD poden presentar poliúria, polidipsia, nàusees, vòmits, dolor abdominal, nivell de consciència alterat, alteracions visuals, taquicàrdia, taquipnea, respiració de Kussmaul, alè afruïtat i depleció de volum amb hipotensió ortostàtica. En el cas de la CAD euglicèmica, que és un terme que s'utilitza per descriure una CAD amb valors de glicèmia no tan elevats (< 300 mg/dL), la simptomatologia és més inespecífica amb poliúria i polidipsia menys marcada, però amb presència de malestar, anorèxia, taquicàrdia o taquipnea amb febre o sense.

L'SHH, en canvi, no acostuma a presentar nàusees, vòmits o dolor abdominal però sovint presenta major afectació neurològica: parestèsies, convulsions i coma.

Tractament^{3,6,7,8}

La gestió de la CAD consisteix en la reposició de líquids i d'electròlits (principalment potassi), la correcció de l'acidosis i l'administració d'insulina per corregir la hiperglucèmia.

Pel que fa la gestió de l'SHH, en què la deshidratació i l'osmolaritat sèrica són el símptoma principal, el tractament es basa en la reposició de líquids i no hi ha una recomanació clara sobre la restauració d'electròlits i l'administració d'insulina.

En la gestió d'ambdues descompensacions hiperglucèmiques, la via d'administració preferent és l'endovenosa

Taula 1. Diagnòstic diferencial entre la CAD i l'SHH

	Cetoacidosis diabètica	Hiperglucèmia hiperosmolar
Laboratori		
Glucosa en plasma (mg/dL)	> 250	> 600
pH	< 7,3	> 7,3
Bicarbonat (mEq/L)	< 18	> 18
Cetonèmia	+++	-
Osmolalitat (mmol/Kg)	± 280	> 320
Sintomatologia		
Afectació neurològica	+	+++
Nàusees, vòmits, dolor abdominal	+++	+
Taquipnea, respiració de Kussmaul	+	-
Alè afruïtat	+++	-
Hipotensió ortostàtica	+++	-

per rapidesa d'acció, semivida més curta i facilitat d'ajust del tractament segons glicèmies. Tot i així, pacients amb CAD en estat d'alerta, capaços de tolerar la ingesta oral i $\text{pH} > 7,0$, podrien rebre tractament amb insulina SC.

En la CAD euglicèmica és superior la possibilitat que es produeixi un diagnòstic i un tractament retardats, circumstància que pot comportar conseqüències metabòliques adverses més greus. Des de la recent introducció dels iSGLT2, s'han publicat diversos casos de pacients que han presentat CAD⁹⁻¹¹. Els factors de risc associats a l'aparició en pacients tractats amb iSGLT2 inclouen diabetis autoimmune latent, cirurgia, dietes baixes en carbohidrats, retirada o reducció d'insulina i malaltia aguda.

En aquest cas, el pacient va iniciar seroteràpia amb suplementació de potassi i fosfat. Va començar amb insulina endovenosa en perfusió contínua amb monitoratge de glicèmies cada 30 minuts per ajustar les dosis. La perfusió es va mantenir fins a cetonèmia negativa i la insulina basal subcutània es va iniciar a 0,3 UI/Kg/d quan les glicèmies van ser $< 250 \text{ mg/dL}$, amb coexistència temporal d'ambdues insulines.

Les guies recomanen no reiniciar el tractament amb un iSGLT2 com la empagliflozina, en pacients que han patit una CAD euglicèmica un cop corregida la cetoacidosi^{3,4,8}. A més, diferents organismes han emès diverses alertes de seguretat als professionals sanitaris per avisar del risc de CAD euglicèmica associada als iSGLT2^{12,13}. El Servei de Farmàcia va validar el tractament correcte de la CAD, va comentar amb l'equip mèdic la possibilitat que la causa fos un efecte advers de l'empagliflozina i va emetre una notificació mitjançant la targeta groga (<https://www.targetagoga.cat/ctargeta/formulari>).

Un cop corregit l'episodi agut, el tractament antidiabètic va ser ajustat, es retirà l'empagliflozina i s'introduí un anàleg setmanal de la GLP1, l'exenatida, amb risc baix d'hipoglucèmies i amb un perfil favorable de control de pes. També vam fer recomanacions higièniques i dietètiques per aconseguir una hidratació correcta i la ingesta de carbohidrats i també vam informar dels símptomes d'alerta de la CAD i de les eines per fer una detecció precoç com el control de cossos cetònics en orina independentment dels valor de glucosa en sang, ja que aquest podria ser $< 300 \text{ mg/dL}$.

Taula 2. Tractament de la CAD i l'SHH.

	Cetoacidosi diabètica	Hiperglucèmia hiperosmolar
Reposició de líquids (restaurar volum intravascular i funció renal)		
- En la primera hora: 1 – 1,5L SF 0,9% - Després de la primera hora: 250-500ml/h SF 0,9% o 0,45% en cas de hipernatrèmia o hiperclorèmia. - Quan la glicèmia s'aproxima a 200-250mg/dL en CAD i 250-300mg/dL en SHH: afegir SG 5-10% per poder seguir l'administració d'insulina sense risc d'hipoglucèmia. Especial precaució en els pacients amb cetoacidosi euglicèmica en què el risc d'hipoglucèmia és més elevat.		
Reposició d'electròlits (principalment correcció de la hipopotassèmia)		
- Administrar 20 o 40 mEq de potassi per cada litre de sèrum quan els nivells plasmàtics de potassi siguin 4,5-5,5 mmol/L o $< 4,5 \text{ mmol/L}$ respectivament. - La reposició rutinària de fosfat no està recomanada ni en CAD ni en SHH. De fet, una sobrecorrecció de fosfat podria comportar una hipocalcèmia. Segons les guies UK i ADA, es podria valorar la reposició de fosfat 20-30mmol en CAD en cas de depressió respiratòria, cardíaca o fosfatèmia $< 0,32 \text{ mmol/L}$.		
Bicarbonat (l'administració rutinària no està recomanada)		
- La guia UK no recomana l'administració de bicarbonat en cap pacient amb CAD - La guia ADA recomana valorar l'administració lenta (en 2h) de 100mmol de bicarbonat si $\text{pH} < 7$.		
Insulinoteràpia		
Quan iniciar?	Un cop instaurada la reposició de líquids* i quan la concentració plasmàtica de potassi sigui superior a 3-3,5mmol/L (o mEq/L). *Alguns autors recomanen a partir de la segona hora.	El moment òptim per iniciar l'administració d'insulina intravenosa no està ben determinat. Quan s'inicia, assegurar una correcta reposició de líquids i una concentració plasmàtica de potassi superior a 3-3,5mmol/L.
Pauta d'inici	IV: perfusió 0,1 UI/kg/h (algunes guies recomanen bolus previ 0,1 UI/kg)	IV: perfusió 0,05-0,1 UI/kg/h (algunes guies recomanen bolus previ 0,1 UI/kg)
Pauta de manteniment	IV: augmentar 1UI/h fins a aconseguir una disminució de la glicèmia de 50-75mg/dl/h.	IV: augmentar 1UI/h fins a aconseguir una disminució de la glicèmia $< 90 \text{ mg/dl/h}$.
Un cop normalitzada la glicèmia: $< 200-250 \text{ mg/dl}$ en CAD i $< 300 \text{ mg/dl}$ en SHH	IV: reduir l'administració d'insulina per mantenir la disminució de glicèmia a 50-75mg/dl/h i la glicèmia a 150-200 mg/dL fins a resolució del quadre (cetonèmia negativa i $\text{pH} > 7,3$).	IV: reduir l'administració d'insulina per mantenir la disminució de glicèmia a $< 90 \text{ mg/dl/h}$ i la glicèmia a 180-270 mg/dl fins a resolució del quadre (osmolaritat plasmàtica normal i recuperació de l'estat de consciència).
Transició d'insulina IV a SC un cop resolt el quadre i que hi hagi tolerància a la via oral.	Administrar insulina basal d'acció llarga (+/- insulina d'acció curta o ràpida), com a mínim dues hores abans d'aturar la infusió d'insulina IV. El càlcul de la dosi d'insulina basal, segons les guies, és: Pacients sense insulinització prèvia: 0.5-0.7 UI/kg/d (50% de la dosi total amb insulina basal 1 cop al dia + 50% de la dosi total amb insulina d'acció ràpida repartida entre els 3 àpats). Pacients tractats prèviament amb insulina SC: reiniciar amb les dosis pre ingrès si es consideren adequades.	

DISCUSIÓ/CONCLUSIÓ

La CAD i l'SHH són urgències metabòliques que poden tenir conseqüències greus si no es diagnostiquen i es tracten ràpidament. La utilització dels iSGLT2 com a tractament de la DM2, s'ha associat a casos de CAD euglicèmica en alguns pacients. Un diagnòstic i un tractament precoç, més unes estratègies de prevenció adequades són essencials per obtenir resultats millors. Per aquest motiu, és important educar els pacients i donar-los eines per mesurar la quantitat de cetones en orina o detectar els signes d'alerta encara que el valor de glicèmia sigui correcte.

A més, els professionals sanitaris també s'han de conscienciar de la importància de complir correctament les guies de pràctica clínica del tractament de la CAD i l'SHH per fer una reposició correcta de líquids, electròlits i insulina que ajudin a disminuir el risc de complicacions com desequilibris electrolítics o descompensacions glicèmiques recurrents, entre altres.

La presència del farmacèutic en l'equip multidisciplinari facilita el disseny i la implantació de protocols i estratègies d'actuació que permeten fer una gestió ràpida i adequada d'aquestes patologies, detectar causes desencadenants i notificar els possibles efectes adversos relacionats amb la medicació per evitar futurs reingressos. Cal tenir en compte que, si bé la CAD i l'SHH són emergències metabòliques agudes, la diabetis és una malaltia crònica en què les mesures higièniques i dietètiques i l'adherència són factors essencials per garantir l'èxit del tractament.

Per proximitat i accessibilitat, les oficines de farmàcia juguen un paper clau en la promoció d'estils de vida saludables, el seguiment dels pacients i la detecció de falta d'adherència, el problemes relacionats amb la medicació o les descompensacions agudes per fer la derivació pertinent del pacient a l'atenció primària o a l'hospital en cas necessari.

BIBLIOGRAFIA

1. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov; 157:107843. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/>
2. GenCat. Canal Salut. Diabetis. [Base de dades a Internet] [accés: 30/01/2021]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/d/diabetis/>
3. American Diabetes Association (ADA) guideline. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan; Vol. 43 (Suppl. 1). Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Published date: 2015 Dec. Last updated: 2020 Dec. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
5. Fau, E., Mata, M., Mena, D., Morros, R., Pellicer, M. A., Ricart, W., et al. CatSalut. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. [Base de dades a Internet]. Data de publicació: 2017 Gener. Última actualització: 2019 Juny. [accés: 30/01/2021]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/semaglutida-DM2/pauta-harmonitzacio-diabetis-mellitus2-v2.pdf
6. Karslioglu French, E., Donihi, A. C., Korytkowski, M. T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 2019; 365:l1114. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.l1114.full.pdf>
7. Fayfman, M., Pasquel, F. J., Umpierrez, G. E. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am*, 2017 May; 101(3): 587–606. Disponible a: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC6535398&blobtype=pdf>
8. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care (JBDS-IP). UK guideline. The management of diabetic ketoacidosis in adults. [Base de dades a Internet] Published date: 2013. Last updated: 2018 Oct. [accés: 30/01/2021]. Disponible a: <https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group>
9. Peters, A. L., Buschur, E. O., Buse, J. B., Cohan, P., Diner, J. C., Hirsch, I. B. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015 Sep; 38(9):1687-93. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26078479/>
10. Meyer, E. J., Gabb, G., Jesudason, D. SGLT2 Inhibitor–Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A South Australian Clinical Case Series and Australian Spontaneous Adverse Event Notifications. *Diabetes Care.* 2018 Apr; 41(4):e47-e49. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440112/>
11. Ueda, P., Svanström, H., Melbye, M., Eliasson, B., Svensson, A. M., Franzén, S., et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018 Nov; 14;363:k4365. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429124/>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Alerta de Seguridad. [Base de dades a Internet] Ref: MUH (FV), 2/2016. Data publicació: 2016 feb [accés: 30/01/2021]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-glifozinas.pdf?x98091
13. UK Govern. Drug Safety Update. SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin): risk of diabetic ketoacidosis. [Base de dades a Internet]. Published 2015 June. [accés: 30/01/2021] Disponible a: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-canagliflozin-dapagliflozin-empagliflozin-risk-of-diabetic-ketoacidosis>

Salut Pública

Similituds i diferències entre la gestió de les pandèmies de la grip espanyola i de la COVID-19 a Catalunya

F. Parrilla, farmacèutic, doctor en Salut Pública, Departament de Treball, Afers Socials i Famílies.

Paraules clau: COVID-19, grip espanyola, Catalunya, mesures sanitàries, vacunació.

Introducció

A Catalunya, la pandèmia de grip espanyola (1918-1920) es va produir en tres onades: la primera, la primavera del 1918, amb una incidència pràcticament nul·la, la segona, entre l'agost del 1918 i el febrer del 1919, amb una gran incidència i la tercera, entre febrer i maig del 2019, amb una incidència escassa¹(taula 1). Es calcula que va produir 50 milions de víctimes mortals al món, 260.000 a Espanya i 22.840 a Catalunya (taula 2) i que el nombre de persones infectades va ser de 800 a 1.000 milions al món i de 8 milions a Espanya².

Fins a data d'avui (gener de 2021), la pandèmia de la covid-19 ha provocat tres onades a Catalunya: la primera, març-abril del 2020, la segona octubre-novembre del 2020 i la tercera desembre-gener del 2021. L'evolució d'aquesta pandèmia a Catalunya es pot veure a les gràfiques següents³: nombre de casos (figura 1), nombre de morts (figura 2), risc de transmissió comunitària (figura 3), velocitat de reproducció (figura 4), nombre de casos hospitalitzats (figura 5) i nombre de casos hospitalitzats a l'UCI (figura 6). A data 24/01/2021, la pandèmia de covid-19 ha provocat la mort de més de dos milions de persones al món, 55.041 a Espanya i 18.708 a Catalunya. A més, s'han infectat més de 98 milions de persones al món, 2.456.675 a Espanya i 446.932 a Catalunya³⁻⁴.

En aquest article analitzem la gestió de les dues pandèmies, amb similituds i diferències (taula 3) en funció del coneixement científic del moment.

La gestió de la pandèmia de grip espanyola

Quan va aparèixer la pandèmia de la grip, el desconeixement científic era gairebé total. No hi havia informació sobre l'origen i es discutia si era bacterià (bacil de Pfeiffer) o protozoari (Lavernaria)⁵ i no va ser fins al 1933 que es va identificar l'agent causal: el virus de la grip⁶.

Tampoc se sabia el mecanisme de transmissió.

A més, a començament del segle XX, tot i que el sistema sanitari espanyol estava en gestació, l'inspector general de Sanitat va reconèixer que durant la pandèmia hi havia un gran nombre de persones malaltes que deambulaven pels carrers i que disseminaven la malaltia. Les mesures sanitàries que dictà el ministeri de governació (competent en matèria de sanitat) pel controlar-la i que es varen complir de manera parcial, van ser les següents²:

- Declarar la grip malaltia de declaració obligatòria.
- Aïllar els malalts a casa o en pavellons d'infecciosos.
- Prohibir les aglomeracions (tancament d'escoles i universitats, però no de cinemes, teatres o esglésies).

Taula 1. Incidència de la pandèmia de grip espanyola a Catalunya 1918-1919¹ (elaboració pròpia)

Onades pandèmiques	Període pandèmic	Províncies catalanes			
		Barcelona	Girona	Lleida	Tarragona
Primera	Incidència	0	0	0	0
	Mesos	0	0	0	0
Segona	Incidència	51	32	46	49
	Mesos	Setembre-gener	Setembre-febrer	Setembre-febrer	Agost-gener
Tercera	Incidència	23	11	6	6
	Mesos	Març	Març-abril	Març-maig	Febrer-abril
Total mesos pandèmics		6	8	9	9

Nota: La taxa d'incidència es per 10.000 habitants

Taula 2. Estimació del nombre de morts per grip espanyola (1918-1920) a Catalunya (elaboració pròpia)²

1918-1920	Morts per grip	Morts per malalties respiratòries ¹	Morts per la pandèmia de grip
Barcelona	5.700	31.720	15.091
Girona	2.053	6.756	3.489
Lleida	1.804	5.131	2.346
Tarragona	2.128	4.413	1.943
Catalunya	11.685	48.021	22.840

¹Excepte tuberculosi de les meninges i altres tuberculosi no pulmonars

sies). Paradoxalment, es van convocar actes públics per combatre la pandèmia (mítings sanitaris, actes religiosos, etc.)

- Fer controls sanitaris a la frontera (estacions sanitàries) i a les estacions de trens (controls sanitaris)
- Desinfectar espais i edificis públics.
- Usar sèrum diftèric i vacunes pneumocòcciques i mixtes.
- Aplicar tractaments simptomàtics (antitèrmics, tòxics, purgants), per millora de l'estat general (banys, dieta, repòs, fer llet) i també medicaments gens efectius (sals de quinina, opi i derivats, iode i iodurs, estricnina, cafeïna, etc.)

A Catalunya, la primera onada va passar desapercebuda i no es va prendre cap mesura. La situació de la segona fou diferent i davant de la gravetat, el govern de la Mancomunitat de Catalunya, en data 11/10/1920, mitjançant el Servei d'Estudis Sanitaris, va editar un cartell per distribuir a tots el municipis catalans, amb els coneixements científics del moment i les mesures higièniques que calia prendre (figura 7)⁷. La ciutat de Barcelona va marcar el camí en la gestió de tots els municipis catalans ja que en el moment més àlgid (octubre de 1918) va tancar les escoles i les universitat i multitud d'activitats ciutadanes i els serveis públics (tramvies, correus) van

funcionar parcialment. També va decretar la desinfecció viària, la recollida més sovintejada d'escombraries i la prohibició del trànsit de cabres passades les deu del vespre. Davant del col·lapse dels serveis sanitari i de les pompes fúnebres va contractar 20 metges supernumeraris, va incorporar els estudiants del darrer curs de Medicina com a metges, va instal·lar dos pavellons sanitaris portàtils, va adquirir quatre màquines de desinfecció noves, va mobilitzar més vehicles fúnebres i va ordenar fabricar més taüts².

Per la seva banda, en data 12/10/1918, el *Diari de Reus* publicava una sèrie de mesures per combatre la pandèmia⁷:

- Rentar-se la boca i el nas amb una solució de salicilat de fenol (salol) al 0,5% i romandre el menor temps possible en llocs tancats.
- Aplicar oli mentolat a les fosses nasals per prevenir el contagi.
- Des del moment d'experimentar algun dels símptomes (tos, calfreds, picor a la gola, mal de cap o malestar al cos) allitar-se i suar amb infusions calentes.
- Dejunar les primeres quaranta-vuit hores i després ingerir només llet o brous vegetals sense sal.
- En cas de febre alta, ingerir una papereta de mig gram d'aspirina seguida d'una infusió calenta de cafè.
- En cas de dolor al costat, al pit o a l'esquena, aplicar-hi cataplasmes sinapitzats.

Taula 3. Comparativa entre les epidèmies de grip espanyola i covid-19 (elaboració pròpia)

PARÀMETRES	GRIP ESPANYOLA	COVID-19
Nombre d'onades	Tres	Tres
Agent causal	Desconegut	Virus SARS-Cov2
Mecanisme de transmissió	Desconegut	Aèria
Declaració MDO	Sí (compliment desigual)	Sí
Aïllament dels malats	Sí (compliment desigual)	Sí (compliment parcial)
Aïllament dels contactes	No	Sí (compliment parcial)
Ús de mascaretes	Només personal mèdic	Tota la població
Prohibir les aglomeracions	Sí (compliment parcial)	Sí
Tractament pal·liatiu	Sí	Sí
Tractament curatiu	No	No
Tractament preventiu (vacunació)	No	Sí (tercera onada)
Col·lapse sanitari	Sí (segona onada)	Sí (primera onada)
Demandes col·lectius farmacèutics	Sí (participació com a tècnics als laboratoris químics i als instituts d'higiene)	Sí (participació en les proves antigèniques de cribratge i en la vigilància epidemiològica)

Taula 4. Les primeres mesures operatives adoptades a Catalunya per fer front al coronavirus¹¹

Data	Mesura adoptada
27/02/2020	Reunió de coordinació entre l'ajuntament de Barcelona i la Generalitat per fer el seguiment de la COVID-19
28/02/2020	Reforçar el Servei d'Urgències de Vigilància Epidemiològica (SUVEC) i el servei d'atenció telefònica 061
29/02/2020	Es comunica que tant les proves com els aïllaments per COVID-19 es faran al domicili dels afectats
03/03/2020	El govern de la Generalitat aprova reforçar les mesures contra el coronavirus i revisa l'actuació del Pla de Protecció Civil de Catalunya PROCICAT per a emergències associades a malalties transmissibles emergents d'alt risc i activa la fase de pre-alerta
03/03/2020	Es comunica que s'habiliten més laboratoris (fins a aquell moment només estava operatiu el laboratori de l'Hospital Clínic) per fer les proves del coronavirus
04/03/2020	Es produeix la primera reunió del consell assessor del Pla PROCICAT.
05/03/2020	Se suspenden les jornades i els congressos per a professionals sanitaris que siguin presencials.
10/03/2020	S'informa que es disposa d'un test per saber si una persona compleix els criteris d'infecció per coronavirus i si li cal trucar al 061
11/03/2020	Es presenta un pla de mesures organitzatives per a centres sanitaris

- Un cop superada la malaltia, evitar refredaments, indigestions i humitats.
- Tothom que hagués passat la malaltia havia d'estar deu dies de convalescència.
- Les complicacions de la malaltia les havia de tractar sempre un metge.
- Desinfectar la roba, els orinals i les habitacions dels malalts amb una solució de creolina al 5%.

En la tercera onada es varen prendre les mesures ja establertes anteriorment. Així, el 20/02/2020 el governador civil de la província de Tarragona va donar instruccions de profilaxi pública: 1) obligació de metges i alcaldes de comunicar els casos detectats, mesures d'aïllament dels malalts, 2) desinfectar els locals públics i 3) el personal mèdic i d'infermeria que tingués cura dels malalts havia d'usar mascaretes protectores⁷⁻⁸.

La gestió de la pandèmia de la covid-19

Fins al gener del 2020, la covid-19 era una malaltia desconeguda a tot el món. No obstant això, en començar la pandèmia, el coneixement científic sobre la malaltia era molt superior respecte al de la grip espan-

yola. Des del primer moment, es va conèixer l'agent causal (virus SARS-II), el mecanisme de transmissió (principalment pels aerosols, però també per contacte) i la seqüència genòmica del virus, dades que van permetre tenir eines per detectar el patogen mitjançant diverses tècniques (PCR, serologia i test ràpid). Tot i el desconcert inicial per decidir si era recomanable l'ús de guants i de mascaretes o no, tres recomanacions bàsiques contra la covid-19 varen ser constants en totes les compareixences institucionals del govern de la Generalitat de Catalunya, independentment de la naturalesa de la compareixença: distància de seguretat, rentat de mans i ús de mascareta.

A Catalunya, el primer cas de covid-19 es va notificar el 25/02/2020, tot i que la transmissió comunitària, que no es va detectar, havia començat un mes abans⁹⁻¹⁰. En aquesta situació es va desenvolupar la primera onada de la pandèmia que va posar contra les cordes la capacitat de resposta del govern de la Generalitat. El sistema sanitari va arribar al límit del col·lapse amb una atenció primària que només funcionava de mane-

Figura 1. Nombre de casos de covid-19 a Catalunya. Període 1/03/2020-21/01/2021³

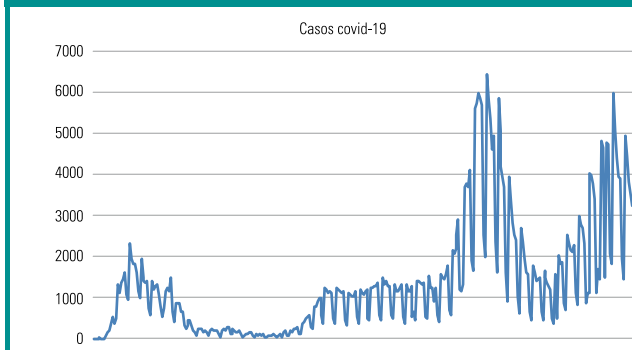


Figura 2. Nombre de defuncions per covid-19 a Catalunya. Període 1/03/2020-21/01/2021³

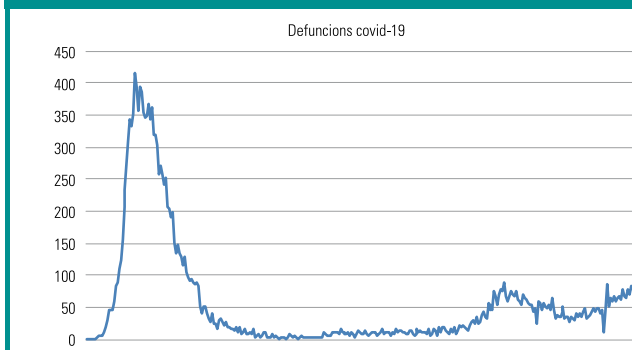


Figura 3. Risc de transmissió comunitària de la covid-19 a Catalunya. Període 17/03/2020-21/01/2021³

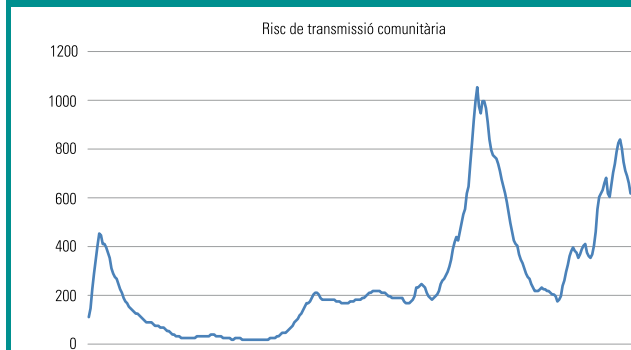


Figura 4. Velocitat de reproducció de la covid-19 a Catalunya. Període 17/03/2020-21/01/2021³



ra virtual (no presencial) i la instal·lació d'hospitals de campanya i d'hotels sanitaris per descongestionar els establiments sanitaris. Tampoc no van servir de gaire les primeres mesures preses a corre-cuita¹¹ (taula 4). Dos col·lectius van ser els més damnificats: el personal sanitari (manca d'equips de protecció individual) i el de les persones acollides en les residències geriàtriques (falta total de planificació: manca d'equips de protecció individual, manca de proves de diagnòstic o PCR, manca de protocols de prevenció i control de la covid-19 i manca dels circuits de derivació per rebre l'atenció sanitària necessària) circumstàncies que, de sobte, van fer evidents totes les mancances del model residencial del país. La situació epidemiològica es va descontrolar molt ràpidament i es va poder controlar gràcies a l'estat d'alarma decretat pel govern d'Espanya en data 14/03/2020, que centralitzava en un comandament únic les competències de les comunitats autònomes en matèria de sanitat, defensa, interior i mobilitat i agenda urbana i establia unes condicions molt dures: 1) confinament domiciliari de la població, 2) suspensió de les classes a tots els nivells educatius fins a acabar el curs, 3) tancament de tots els espectacles i les activitats esportives i 4) paralització de l'economia del país¹².

Un cop passat l'estat d'alarma, el 21/06/2020, les comunitats autònomes recuperaven les competències i eren les responsables de planificar la gestió de la segona onada prevista per a finals de la tardor o principis d'hivern, amb la baixada de temperatures. Així, a Catalunya, el govern de la Generalitat va prendre les primeres decisions legislatives entre les quals cal destacar l'ús de la mascareta arreu, inclosa la via pública (quadre 1) i va establir diversos plans de xoc o de contingència tant a les residències geriàtriques com a l'atenció primària (creació de la figura del gestor covid-19), com de vigilància epidemiològica (creació de les figures dels rastrejadors i enquestadors), amb una dotació econòmica i de personal important (quadre 2).

No obstant això, la segona onada va arribar abans del previst i va condicionar la deficient resposta de la gestió. Els motius són diversos, però cal destacar:

- Tardança en a l'hora de fer el relleu dels màxims co-

mandaments sanitaris en vigilància epidemiològica del país, fet que va impedir una planificació correcta de la segona onada. Així, el càrrec de secretari general de Salut Pública (SGSP) va estar vacant 40 dies (entre el 2/06/2020 i el 20/07/2020)¹³ i el relleu en el càrrec de subdirector general de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències (SGVERE) en va produir en data 1/10/2020¹⁴.

- Sobreesforç i esgotament dels professionals sanitaris que van haver d'afrontar la segona onada amb unes plantilles disminuïdes per l'inici del període de vacances i que no va permetre fer una planificació correcta ni dels descansos ni de les càrregues de treball.
- Incompliment en l'execució dels plans de xoc abans esmentats.

En conseqüència, el govern d'Espanya, en data 25/10/2020, va declarar un segon estat d'alarma en el qual no centralitzava les competències de les comunitats autònomes ni establia unes condicions tan restrictives com les de la primera onada sinó que només esta-

Figura 5. Nombre de casos de covid-19 hospitalitzats a Catalunya. Període 1/05/2020-21/01/2021³

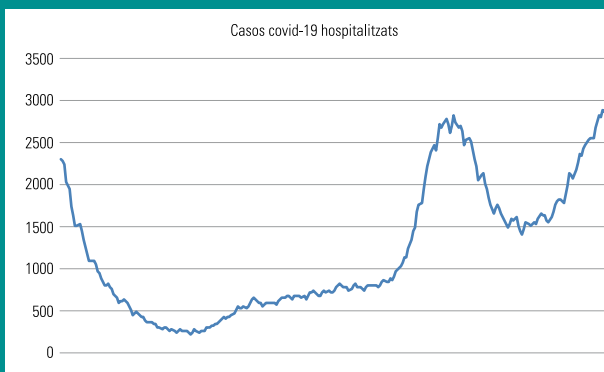
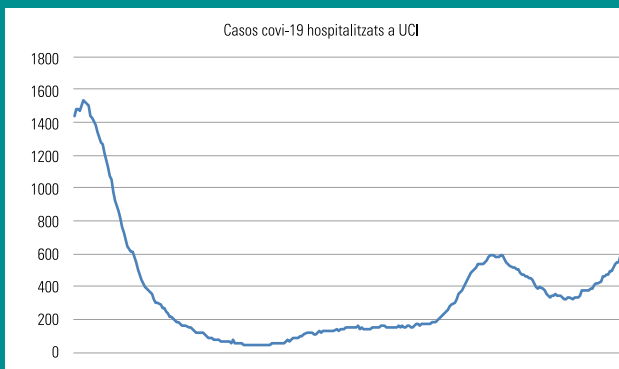


Figura 6. Nombre de casos de covid-19 hospitalitzats a l'UCI a Catalunya. Període 1/04/2020-21/01/2021³



blija com a norma general el toc de queda (confinament nocturn) de tota la població, independentment d'altres mesures que podien prendre les autonomies¹⁵. Catalunya va instaurar mesures addicionals que van ser: 1) tancament de bars i restaurants (només permetia l'activitat "menjar per emportar"), 2) tancament dels espectacles i 3) reducció de la mobilitat amb tancament perimetral dels municipis els caps de setmana (quadre 3).

Tot i les errades de planificació i la tardança a posar en marxa els plans de xoc previstos, es continuava treballant amb l'esperança d'arribar a temps a la tercera onada de la pandèmia. Així, l'octubre es varen contractar

500 enquestadors covid-19 per detectar les cadenes de transmissió del virus i mantenir-lo sota control i es varen reforçar els Serveis Territorials de Vigilància Epidemiològica (STVE), amb la incorporació de 68 tècnics i 27 administratius (quadre 4). També, en totes les compareixences institucionals del govern de la Generalitat, s'afegia una quarta recomanació (ventilar) a les altres tres contra la covid-19: distància, mans i mascareta.

Tot i l'alt risc epidemiològic de transmissió, a mitjan novembre, el govern va decidir aixecar parcialment les mesures restrictives imposades després d'aconseguir disminuir alguns indicadors epidemiològics i d'aquesta manera poder reactivar l'economia dels sectors afectats. Així, en data 19/11/2020 es publica el Pla d'obertura progressiva d'activitats, que va entrar en vigor el 23/11/2020 i que permetia la reobertura de bars i restaurants, mantenint el toc de queda i ampliava el confinament de municipal a comarcal¹⁶. No obstant això, passades les festes de Nadal, en data 04/01/2021, es fixaven noves mesures de contenció que mantenien oberts bars i restaurants però tancaven altres activitats (centres comercials, gim-

Taula 5. Dosis administrades de la vacuna contra la covid-19 a Catalunya³

Data	1a dosi	2a dosi
27/12/2020	803	0
28/12/2020	1	0
29/12/2020	445	0
30/12/2020	2.584	0
31/12/2020	2.591	0
1/1/2021	2	0
2/1/2021	2.011	0
3/1/2021	4	0
4/1/2021	3.042	0
5/1/2021	12.165	0
6/1/2021	3.005	0
7/1/2021	15.203	0
8/1/2021	17.503	0
9/1/2021	8.506	0
10/1/2021	4.475	0
11/1/2021	10.390	0
12/1/2021	13.661	0
13/1/2021	15.041	0
14/1/2021	15.737	0
15/1/2021	15.130	0
16/1/2021	4.121	0
17/1/2021	2.585	154
18/1/2021	11.052	257
19/1/2021	4.468	474
20/1/2021	3.281	1.624
21/1/2021	2.977	1.495
22/1/2021	4.862	1.820
23/1/2021	2.462	1.200
24/1/2021	493	304
25/1/2021	2.692	2.169
26/1/2021	1.141	8.774
TOTAL	182.433	18.271

Taula 6. La vacunació contra la covid-19 al món (elaboració pròpia)

Nom de la vacuna	Pfizer-BioNTech	Moderna	Oxford-AstraZeneca	Sputnik V	Sinopharm
Mecanisme d'acció	RNAm modificat	RNAm modificat	Vector víric	Dos vectors vírics	Virus inactivat
Temperatura de conservació	-70°C (vials 5 dosis)	-20°C (vials 10 dosis)	2-8°C (vials 10 dosis)	2-8°C	2-8°C
Eficàcia	95%	95%	70-90%	91%	79%
Nombre de dosis	2 (21 dies)	2 (28 dies)	2 (70-84 dies)	2 (21 dies)	2 (21 dies)
Preu per dosi	17 euros	31 euros	3 euros	< 10 dòlars	75 dòlars
Lloc i data inici de la vacunació	Regne Unit 8/12/2020 EUA-Canadà 14/12/2020 Israel 19/12/2020 Àrabia Saudita 23/12/2020 Xile-Mèxic-Costa Rica 24/12/2020 UE 27/12/2020 Singapur 30/12/2020	EUA 21/12/2020 Catalunya 16/01/2021	Regne Unit 4/01/2021	Rússia 5/12/2020 Argentina-Bielorússia 29/12/2020	EAU 14/12/2020 Xina: 31/12/2020

Nota. A data 31/12/2020, 50 països havien iniciat la campanya de vacunació contra la covid-19. A l'Àfrica Subsahariana i a Oceania no hi ha encara cap programa de vacunació previst. EUA (Estats Units d'Amèrica). UE (Unió Europea). EAU (Emirats Àrabs Units)

nasos, etc.), mantenien el toc de queda (confinament nocturn) i tornaven al confinament municipal¹⁷. Aquestes mesures estan prorrogades fins al 7/02/2021.

Amb tot, però, la gran novetat a finals de 2020 va ser l'inici de la vacunació. El pla de vacunació va començar el 27/12/2020 amb la inoculació de les primeres dosis de la vacuna Pfizer–BioNTech als residents i els treballadors de les residències geriàtriques, un dels col·lectius més vulnerables. L'objectiu general és immunitzar tota la població en diverses etapes. Al primer trimestre del 2021 està previst vacunar 500.000 catalans (amb dues dosis) i probablement vacunar tota la població requerirà tot l'any 2021, conforme es vagin fabricant, distribuint i administrant les dosis vacunals sol·licitades¹⁸. Fins a data d'avui (26/01/2021) han estat vacunats 182.433 catalans amb la primera dosi i 18.271 amb la segona³ (taula 5)

Conclusió

El coneixement científic de la pandèmia de la covid-19 era molt superior al que hi havia quan va començar la de

la grip espanyola de la qual no se sabia ni l'agent causal, ni el mecanisme de transmissió, ni hi havia cap tècnica de detecció i l'única mesura efectiva era evitar les aglomeracions (taula 3). En canvi, amb la covid-19, des del primer moment se sabia l'agent causal (virus SARS-II), el mecanisme de transmissió i la seqüència genòmica, dada que va permetre fer-ne la detecció mitjançant diverses tècniques (PCR, serologia i test ràpid). Sense aquest coneixement, la tragèdia de la covid-19 hauria estat molt superior.

Amb tot, la magnitud de la pandèmia per covid-19 serà enorme no només pel nombre d'afectats i morts, sinó també per l'impacte econòmic, social i sanitari que provocarà i que encara és d'hora per quantificar.

Tot i que des de feia molts anys els epidemiòlegs tenien el convenciment que més aviat o més tard una pandèmia afectaria la humanitat, el nostre país no estava gens preparat. No s'havia planificat res a pesar els nombrosos antecedents de pandèmies tant de la grip (1918-1919 espanyola, 1958-1959 asiàtica; 1968-1969 de Hong Kong; 1997 aviar; 2009 grip A)² com de coronavirus (2003 SARS i 2012 MERS)¹⁹.

De moment, la batalla contra la pandèmia de covid-19 s'ha perdut. No obstant això, les esperances per controlar-la estan dipositades en la vacunació amb diverses vacunes (taula 6) i si tot és favorable (que la vacuna sigui

Quadre 1. Les primeres mesures legislatives a Catalunya un cop finalitzat l'estat d'alarma (elaboració pròpia)

- Decret 63/2020, de 18 de juny, de la nova governança de l'emergència sanitària provocada per la COVID-19 i d'inici de l'etapa de la represa al territori de Catalunya.
- Resolució SLT/1429/2020, de 18 de juny, per la qual s'adopten mesures bàsiques de protecció i organitzatives per prevenir el risc de transmissió i afavorir la contenció de la infecció per SARS-CoV-2.
- Decret llei 21/2020, de 9 de juny, de mesures urgents de prevenció, contenció i coordinació per fer front a la crisi ocasionada per la covid-19.
- Decret llei 26/2020, de 23 de juny, de mesures extraordinàries en matèria sanitària i administrativa.
- Resolució SLT/1648/2020, de 8 de juliol, per la qual s'estableixen noves mesures en l'ús de la mascareta per a la contenció del brot epidèmic de la pandèmia de COVID-19.
- Decret llei 27/2020, de 13 de juliol, de modificació de la Llei 18/2009, de 22 d'octubre, de salut pública, i d'adopció de mesures urgents per fer front al risc de brots de la COVID-19.

Quadre 2. Primers plans de xoc a Catalunya un cop finalitzat l'estat d'alarma (elaboració pròpia)

- Pla de contingència per a residències per a la tardor de 2020. Versió 2.0. Juliol de 2020
- Decret llei 29/2020, de 28 de juliol, pel qual s'adopten mesures pressupostàries en relació amb el desplegament de les actuacions d'atenció social, ordenació i reforç de determinats serveis socials de caràcter residencial i d'atenció diürna que preveu el Pla de contingència per a residències, per fer front al brots de la pandèmia generada per la covid-19
- Procediment Gestor covid a l'atenció primària, de data 21/07/2020.
- Salut enforteix l'atenció primària més enllà de la COVID-19 amb un pla d'accions i mesures estructurals i de futur. Nota de premsa. Govern de la Generalitat. 4/09/2020
- ACORD GOV/71/2020, de 2 de juny, pel qual es crea el Programa de salut pública per a l'estudi epidemiològic dels casos amb la covid-19, dels contactes dels casos i el seu seguiment
- ACORD GOV/99/2020, de 28 de juliol, pel qual es crea el Programa de salut pública per a l'enfortiment del Servei d'urgències de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (SUEVC) en relació amb els casos amb covid-19 i els seus contactes

Quadre 3. Mesures addicionals a l'estat d'alarma a Catalunya durant la segona onada de la pandèmia de covid-19 (elaboració pròpia)

- Reial Decret 926/2020, de 25 d'octubre, pel qual es declara l'estat d'alarma per a contenir la propagació d'infeccions causades pel SARS-CoV-2
- Resolució SLT/2620/2020, de 25 d'octubre, per la qual s'adopten mesures de salut pública, de restricció de la mobilitat nocturna, per a la contenció del brot epidèmic de la pandèmia de COVID-19 al territori de Catalunya
- Decret 127/2020, de 25 d'octubre, per a l'adopció de les mesures necessàries en el territori de Catalunya durant la declaració de l'estat d'alarma davant la situació d'emergència sanitària provocada per la COVID-19

Quadre 4. Noves mesures de vigilància epidemiològica per fer front a la pandèmia de covid-19 (elaboració pròpia)

- ACORD GOV/131/2020, de 20 d'octubre, pel qual es crea el Programa de salut pública per a la realització de les enquestes de casos i la recollida de contactes amb motiu de l'emergència sanitària provocada per la covid-19
- ACORD GOV/117/2020, de 6 d'octubre, pel qual es crea el Programa de salut pública per al control de la infecció i la supervisió de mesures preventives en determinats centres i pel suport administratiu dels serveis territorials de vigilància epidemiològica amb motiu de l'emergència sanitària provocada per la covid-19
- ACORD GOV/114/2020, de 30 de setembre, pel qual es crea el Programa transversal del Servei Català de la Salut davant de l'escenari originat per la covid-19.

Figura 7. Cartell sanitari de mesures de prevenció de la grip del Servei d'Estudis Sanitaris de la Mancomunitat de Catalunya

EL SERVEI D'ESTUDIS SANITARIS DE LA MANCOMUNITAT DE CATALUNYA

davant de l'epidemia de grip actual creu necessari assenyalant les mesures més importants per a evitar sa difusió i gravetat.

Cal afirmar primer que està perfectament comprovat que la epidemia és de grip amb totes les característiques bacteriològiques, epidemiològiques i clíniques de les observades en altres temps fins entre nosaltres mateixos (any 1890).

La malaltia es propaga d'home a home, i el material infectant més important és l'esput, les secrecions nasals i la saliva. La infecció es contrau respirant l'aire on ha tossit, esternutat o parlat un malalt, i en temps d'epidemia és un malalt infectant tota persona que té un refredat o una angina encara que no es vegi obligada a fer llit, i també tota persona que acaba de tenir la infecció fins quinze o vint dies després d'estar bé del tot. El microbi causant de la infecció mor ràpidament per l'acció del sol i de la llum difusa i en llocs secs; es conserva viu i perillós llarg temps en les secrecions del malalt.

Essent un fet comprovat a Catalunya que agafen i escampen la malaltia especialment les persones que viatgen, les que van als llocs de grans reunions, com envelats, mercats, teatres, cinemes, escoles, esglésies, etc., les Autoritats haurien de pendre les mesures oportunes per a evitar les aglomeracions i mantenir nets, airejats i assolellats els llocs públics, i reduir al més necessari les relacions de poble a poble i fins les més usuals de la vida normal. Serien molt atinades, en casos especials, mesures com les següents: Tancament dels cafés a les nits, supressió de balls, festes majors, etc., Recordi's bé, en voler evitar la infecció d'un poble, que tot individu recentment arribat a aquest és perillós durant dos o tres dies.

No essent possible per mitjants químics, adhuc finament pulveritzats, una desinfecció completa del aire on hi ha el microbi, LA DEFENSA CONTRA LA MALALTIA S'HA DE REFERIR A LES MESURES HIGIENIQUES INDIVIDUALS, A NO FER PERILLÓS EL MALALT I A LA PROTECCIÓ DE LES PERSONES QUE EL CUIDIN.

MESURES HIGIENIQUES INDIVIDUALS. - S'ha d'extremar la netedat del cos, i molt especialment de la boca, nas i mans. Més que mai caldrà una alimentació sana y moderada, regular les funcions intestinals i evitar tot esforç que alteri les defenses generals. **TOT REFREDAT, TOTA ANGINA, TOT MALESTAR ACOMPANYAT O NO DE FEBRE, HA DE CONSIDERAR-SE COM GRIPAL I S'HA DE ALLITAR EL PACIENT.** El tractament MEDIC adequat d'aquestes formes benignes de la infecció, no solament preservará de les complicacions tardanes sinó que té una valor profiláctica de primer ordre per ésser aquest tipus de malalt els que més difonen la infecció.

NO FER PERILLÓS EL MALALT. - Sent el microbi molt poc resistent a la llum del sol i a la sequedat, el malalt ha d'ésser posat en una habitació espaiosa, assolellada i de fàcil ventilació a les hores del sol. El malalt **ESCUPIRÀ SEMPRE A L'ESCUPIDORA**, en la qual es posará lleixiu o cals viva; **MAI ESCUPIRÀ AL MOCADOR**, perquè a la roba on hi ha secrecions el microbi hi viu llarg temps. Tota la vaixela i roba d'us del pacient serà rentada, isolada i separada després de la de casa. Cal rentar la boca al malalt al menys tres cops al dia amb aigua oxigenada o solució timolada, i A L'HABITACIÓ DEL PACIENT SOLS PODRÀ ENTRAR-HI QUI EL CUIDI.

LA PERSONA QUE CUIDA EL MALALT s'atinirà més que mai a les mesures d'higiene individual ja assenyalades, i haurà de considerar-se com a infectada si té qualsevol alteració catarral de nas, pit o garganta; **S'ABSTINDRÀ D'ESTAR EN RELACIÓ AMB COL·LECTIVITATS (CONVENTS, ASILS), AMB FAMÍLIES NOMBROSES**, i destruirà personalment les secrecions del pacient.

Cadascú ha de fer tot el que pugui per a evitar la infecció perquè, encara que la majoria de vegades la malaltia sigui benigna, un infectat lleu pot fer emmalaltir tot un poble i ésser la causa de greus danys per als altres.

Sols és possible lliurar un poble de la infecció, isolant rigorosament els primers casos que hi apareguin. Estesa ja la malaltia, la protecció contra aquesta s'orientará segons les mesures abans esmentades.

Henrich i C.*

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS - 11 octubre 1918.

eficaç i segura, tant contra el virus circulant com contra les futures variants noves, i que s'aconsegueixen unes cobertures vacunals elevades) és possible que a partir del tercer trimestre de 2021 es pugui començar a controlar la situació. No obstant això, cal arribar més enllà i fer plantejaments de futur: 1) quin és el model d'atenció sociosanitària que necessitem?, 2) quines reformes del sistema sanitari (especialment en l'atenció primària) cal fer?, 3) quines són les necessitats reals en els camps de la salut pública i de la vigilància epidemiològica?, 4) quin paper pot jugar el col·lectiu farmacèutic en el con-

trol de les epidèmies tenint el compte la formació i les capacitats de cara a la salut comunitària, a la pública i a la vigilància epidemiològica?

Cal planificar i preparar-se per les noves pandèmies del segle XXI que tenim a tocar. Només cal pensar en el canvi climàtic i en l'expansió de determinades malalties a casa nostra com les arbovirosis (zika, dengue, febre del Nil, etc.) i la tan anunciada pandèmia de grip. Si no és així, un nou desastre epidemiològic es pot produir. Definitivament, cal preparar-se per al futur o improvisar. L'elecció és nostra.

BIBLIOGRAFIA

- Echevarri Dávila B. La gripe española. La pandemia de 1918-1919. Colección monografías núm. 132. Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS). 1a edició. Madrid: Siglo XXI de España editores SA; 1993. 192p.
- Parrilla Valero F. La grip espanyola a Catalunya: un punt d'inflexió en la professió farmacèutica. *Circ. Farm.* 2019;77(2):59-69.
- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Dades COVID. Situació epidemiològica i assistencial a Catalunya. [Accés el 28/01/2021]. Disponible a: <https://dadescovid.cat/>
- Organització Mundial de la Salut (OMS). Weekly epidemiological update - 27 January 2021. [Accés el 28/01/2021]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---27-january-2021>
- Nebel A. La gripe española. 1a edició. Editorial mínima; 2006. 82p.
- Ekoreka A. La pandèmia de gripe española en el País Vasco (1918-1919). Bilbao: Museo Vasco de Historia de la medicina y la ciencia; 2006. 94p.
- Samarra Sancho F. La pandèmia de grip espanyola a les comarques tarragonines (1918-19). *Revista digital d'opinió i pensament. Novena època* (2013-). Publicat el 10/07/2020. Disponible a: <https://www.centrolectura.cat/revistadigital/la-pandemia-de-grip-espanyola-a-les-comarques-tarragonines-1918-19/>
- Piqué Padró J. La pandèmia del 1918 a Tarragona. Fons documental de l'arxiu municipal de Tarragona. [Accés el 4/12/2020]. Disponible a: <https://www.tarragona.cat/patrimoni/fons-documentals/arxiu-municipal-tarragona/fitxers/altres/la-pandemia-de-1918-a-tarragona> <https://canalsalut.gencat.cat/ca/inici/nota-premsa/?id=386247>
- La covid-19 podria haver arribat a Catalunya camuflada per la grip. *Diari Més Digital*. Publicat el 24/04/2020 [Accés el 03/06/2020]. Disponible a: https://www.diarimes.com/noticies/actualitat/2020/04/24/la_universitat_oxford_planteja_que_coronavirus_arribar_catalunya_febrer_81071_1095.html
- Riverola C. Grip o Covid-19? La pandèmia podria haver arribat abans del que es pensava a Catalunya. *Corporació catalana de mitjans de comunicació*. Publicat el 18/04/2020 [Accés el 03/06/2020]. Disponible a: <https://www.ccma.cat/324/grip-o-coronavirus-la-pandemia-podria-haver-arribat-abans-del-que-es-creia-a-catalunya/noticia/3005517/>
- Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Diverses notes de premsa. Publicat a canalsalut.gencat.cat. [Accés el 03/06/2020]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/inici/>
- Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el covid-19. BOE núm. 67, de 14 de marzo de 2020. [Accés el 10/12/2020] Disponible a: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/03/14/463>
- Macpherson A. Josep Maria Argimon será el nuevo secretario de Salud Pública tras la renuncia de Joan Guix. *Diari La Vanguardia*. Publicat el 18/07/2020. [Accés el 10/12/2020] Disponible a: <https://www.lavanguardia.com/vida/20200718/482365373073/josep-maria-argimon-secretario-salut-publica.html>
- Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPC). Jacobo Mendioroz será el nou subdirector general de Vigilància i Resposta a Emergències de l'Agència de Salut Pública de Catalunya. Nota de premsa. Publicat el 22/09/2020. [Accés el 10/12/2020] Disponible a: <https://salutpublica.gencat.cat/ca/detalls/Article/Jacobo-Mendioroz-sera-el-nou-subdirector-general-de-Vigilancia-i-Resposta-a-Emergencies-de-lAgencia-de-Salut-Publica-de-Catalunya-00001>
- Real Decreto 926/2020, de 25 de octubre, por el que se declara el estado de alarma para contener la propagación de infecciones causadas por el SARS-CoV-2. BOE núm. 282, de 25 d'octubre de 2020. [Accés el 10/12/2020] Disponible a: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3692>
- Departament de Salut. Pla d'obertura progressiva d'activitats. Publicat el 19/11/2020. [Accés el 10/12/2020] Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/coronavirus-2019-ncov/ciutadania/mesures-contencio-COVID-19-aplicables-partir-7-gener-catalunya/pla-obertura-progressiva-activitats/>
- Resolució SLT/1/2021, de 4 de gener, per la qual es prorroguen i es modifiquen les mesures en matèria de salut pública per a la contenció del brot epidemiològic de la pandèmia de covid-19 al territori de Catalunya. DOGC núm. 8.309, de 5 de gener de 2021 [Accés el 13/01/2021]. Disponible a: https://www.diba.cat/documents/713456/344101719/RESOLUCIO+SLT_1_2021+de+4+de+gener+per+la+qual+es+prorroguen+i+es+modifiquen+les+mesures+en+mat%C3%A8ria+de+salut+p%C3%BAblica+...pdf/11c2d562-4964-9ee5-2a3e-159ad5a7f0aa?t=1609835423958
- Canal Salut. Actualitat sobre la vacuna contra la COVID-19. Diverses notes de premsa. [Accés el 13/01/2021]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/v/vacuna-covid-19/actualitat/>
- Parrilla Valero F. L'inici de la pandèmia de covid-19 a Catalunya i el brot de covid-19 a la conca d'Òdena. *Circ. Farm.* 2020;78(2):39-43.

La Farmàcia al dia

Oficina de farmàcia. Fora dubtes (IV)

C. Capdevila, Servei d'Inspecció del COFB .

J. F. Rodell, Servei d'Inspecció del COFB.

J. F. Mir, Departament de Projectes Professionals.

M. Estrada, Departament de Projectes Professionals.

M. Ollé, Departament de Projectes Professionals.

A. Cervià, Departament de Projectes Professionals.

M. Perelló, Centre d'Informació del Medicament.

Paraules clau: Oficina de farmàcia, activitats, procediments, requisits.

En aquest article, l'últim de la sèrie "A l'oficina de farmàcia, fora dubtes", (www.cofb.net → El Col·legi → Publicacions → Circular farmacèutica) revisem els requisits dels serveis professionals o de les activitats específiques que pot oferir l'oficina de farmàcia, els procediments dels quals han estat consensuats o que fem en una proporció menor.

- Actuació farmacèutica en el mal de gola
- Actuació farmacèutica en salut bucodental
- Consell alimentari i d'estils de vida
- Detecció precoç del càncer de còlon i de recte
- Detecció de l'ús inadequat de medicaments (Observatori dels medicaments)
- Elaboració de cosmètics propis
- Mesurament de paràmetres bioquímics: glucosa, colesterol, triglicèrids, etc.
- Mesurament de la pressió arterial
- Perforació del lòbul de l'orella (arracades)
- Programa d'educació sanitària per aconseguir un bon ús dels medicaments
- Projecte d'acció comunitària RADARS per a persones grans
- Dispensació amb adaptació individualitzada de productes sanitaris per corregir deficiències auditives mitjançant productes audioproteràtics

En aquests serveis o activitats, el rol del farmacèutic va més enllà de la dispensació o del consell farmacèutic, però és rellevant perquè detectar un senyal d'alerta a temps pot millorar el pronòstic d'un problema de salut determinat.

GUIA D'ACTUACIÓ FARMACÈUTICA EN EL MAL DE GOLA/ STREPTOTEST

Es tracta d'una consulta molt freqüent a l'oficina de farmàcia sovint associada a la demanda d'un antibiòtic que requereix un diagnòstic i una recepta mèdica.

Per aquest motiu, l'any 2014 vam publicar la Guia

d'actuació farmacèutica que trobaràs a la web www.cofb.net → actualitat de la farmàcia → activitat periòdica → Projectes professionals → Blog 4. Protocol d'actuació farmacèutica en el mal de gola.

Conté el procediment per fer l'Streptotest® (criteris de Centor) que permet detectar si la infecció és bacteriana, fer la indicació farmacèutica associada al resultat i els criteris de derivació al metge.

REQUISITS

- **Formació.** No hi ha una formació específica, però cal seguir el procediment que marca la guia: signes de derivació, presència de febre, criteris Centor, fer l'Streptotest, si és el cas, i indicació farmacèutica o derivació al metge.
- **Adhesió.** No cal
- **Zona d'atenció personalitzada** per garantir la privacitat en el moment del test. Abans de fer-lo, s'ha de comprovar que l'espai té les condicions higièniques i sanitàries adequades.
- **Equipament.** Depressors, guants, font de llum, cronòmetre i kit del test.
- **Documentació.** Full de consentiment informat signat per l'usuari. S'ha de guardar almenys 5 anys.
- **Residus.** Gestionar la destrucció correcta dels tests que tenen la consideració de biològics.
- **Registre.** No cal

ACTUACIÓ FARMACÈUTICA EN SALUT BUCODENTAL

Aquesta guia, consensuada per farmacèutics i odontoesomatòlegs de Catalunya, té per objectiu millorar l'efectivitat i la seguretat dels tractaments indicats per ambdós professionals. La trobaràs a la web www.cofb.net → actualitat de la farmàcia → activitat periòdica → Projectes professionals → Blog 4. Protocol d'actuació farmacèutica en salut bucodental.



Les consultes sobre halitosi, aftes bucal, sagnat de genives o els dubtes sobre les pròtesis amovibles són freqüents a l'oficina de farmàcia.

El paper del farmacèutic en aquest camp es remunta a l'any 1997, és a dir, al *Llibre Blanc de les actuacions preventives a l'oficina de farmàcia*, que conté un capítol que tracta del consell per prevenir les malalties bucodentals: càries, malalties periodontiques i com mantenir una bona higiene bucodental.

Descriu els principis de la higiene oral: raspallat dental, higiene interdental, irrigadors dentals, netejadors linguals, ús de col·lutoris o gels, etc.

Pel que fa a l'actuació farmacèutica, a més de la indicació del tractament i la detecció de senyals d'alerta per derivar a l'odontòleg, la guia orienta en casos de dolor dental, abscessos i flegmons, sagnat de genives, halitosi, boqueres, llagues a la boca, cremor o coïssor a la llengua, boca seca (xerostomia), molèsties secundàries a l'erupció dental en nadons i problemes derivats de les pròtesis (llagues, mal ajustament, estomatitis).

També inclou una llista de medicaments que poden provocar sagnat de genives o xerostomia.

Sens dubte, tenir present aquests medicaments pot significar l'inici d'una intervenció farmacèutica.

REQUISITS

- **Formació.** No especifica, però cal seguir les pautes de la guia.
- **Adhesió.** No cal
- **Zona d'atenció personalitzada** per garantir la privacitat en el moment d'atendre la consulta.
- **Equipament.** No necessita material específic.
- **Documentació.** No procedeix.
- **Residus.** No procedeix.
- **Registre.** No procedeix.

GUIA DE CONSELL ALIMENTARI I ESTILS DE VIDA

Com aconseguir una alimentació adequada és un fet que preocupa la població independentment de l'edat o de l'estat de salut. En general, podem assumir que les consultes sobre alimentació que fan els usuaris estan motivades pel desig de mantenir un pes adequat i un bon estat de salut.

Sovint les persones que venen a l'oficina de farmàcia a pesar-se ho fan per controlar el pes. Aquesta dada aïllada no és un indicador de l'estat de salut del pacient. A més de proporcionar consell alimentari, s'ha de fer el càlcul de l'índex de massa corporal ($IMC = \text{pes en kg} / \text{talla}^2 \text{ en cm}$) per saber si cal derivar al metge.

Les actuacions de l'oficina de farmàcia relacionades amb alimentació i salut, estan descrites en el capítol referit al "consell alimentari" del *Llibre blanc per a la integració de les activitats preventives a l'oficina de farmàcia*, publicat l'any 1997 i consensuat pel Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya, Col·legis de Metges, Col·legis d'Infermeria i el Departament de Sanitat.

Davant d'una sospita d'excés de pes, el farmacèutic comunitari ha de calcular l'IMC, registrar les dades, proporcionar consell alimentari i, en cas de ser necessari, derivar al metge de família independentment de la possibilitat que faci una gestió compartida del seguiment i el control de pacients amb obesitat i patologies associades.

La Vocalia d'Alimentació i Nutrició ha editat una **Guia de consell alimentari i d'estils de vida a la farmàcia comunitària** que defineix la intervenció del farmacèutic, la valoració inicial de l'alimentació de la persona mitjançant un qüestionari, els criteris de derivació al metge/endocrí, el seguiment del consell alimentari i dels estils de vida: alimentació equilibrada i activitat física, actualització dels complements alimentosos i fitoteràpia d'indicació en excés de pes.

També descriu els mesuraments de paràmetres com pes, altura, IMC, perímetre de la cintura, glucosa, colesterol, pressió arterial (*veure apartats específics*) que permeten fer un seguiment més acurat i objectiu de l'evolució de l'usuari. Sens dubte, el consell alimentari és una eina fonamental en persones amb glucosa, co-

lesterol, triglicèrids, urea, etc. i pressió arterial elevada.

La "Guia de consell alimentari i d'estils de vida des de la farmàcia comunitària", que parteix de la guia "Petits canvis per menjar millor" de l'Agència de Salut Pública de Catalunya, estarà disponible quan surti publicada a la web www.cofb.net → actualitat de la farmàcia → activitat periòdica → Projectes professionals → Consell Alimentari.

REQUISITS

- **Formació.** Especifica de FARMASERVEIS. Cal seguir la guia.
- **Adhesió.** Signar el contracte de llicència d'ús de FARMASERVEIS i comunicar l'adhesió.
- **Zona d'atenció personalitzada** per garantir la confidencialitat del tractament de les dades de l'usuari (entrevista, comprovació de pes i talla, consell personalitzat, etc.)
- **Equipament.** Aparells de mesurament validats i calibrats periòdicament, com a mínim balança i tallimetre. També són útils: aparell de bioimpedància, cinta antropomètrica, aparells per mesurar la glicèmia, el perfil lipídic, etc.
- **Documentació.** Full de consentiment informat, fitxa de pacient, full de derivació o interconsulta.
- **Residus.** En general, l'activitat no en genera. Pel que fa a les tires reactives usades per mesurar els paràmetres bioquímics, veure l'apartat corresponent.
- **Registre.** Sí que hi haurà una eina del consell alimentari i d'estils de vida a FARMASERVEIS.

DETECCIÓ PRECOÇ DE CÀNCER DE CÒLON I RECTE

La participació de les oficines de farmàcia en el programa de cribratge de càncer de còlon i de recte va començar a l'Hospitalet de Llobregat, l'any 2003, coordinat per l'Institut Català d'Oncologia i més tard es va ampliar a Vilafranca del Penedès (2004).

L'any 2009, passa també a Barcelona ciutat coordinat pel l'Hospital Clínic i l'Hospital del Mar. Actualment, abasta tota la província.

L'any 2012 aquesta activitat va ser inclosa a la cartera de serveis del CatSalut i es va concertar un import per test lliurat.

Trobaràs el procediment a www.cofb.net → Actualitat de la farmàcia → Activitat periòdica → Càncer de còlon i de recte (PDPCCR)

Els destinataris del programa són homes i dones de 50 a 69 anys. La tècnica està basada en la detecció immunològica de sang oculta en femta.

La participació del farmacèutic consisteix a proporcionar consell, motivació, resoldre dubtes, aplicar els criteris d'exclusió i inclusió, donar instruccions per a la presa de mostra, verificar les dades i parlar amb l'oficina tècnica per facilitar la informació necessària per acceptar la participació en el cribratge de les persones convidades mitjançant carta personalitzada i lliurar i recollir el kit amb la mostra de femta.

Per via de la distribució farmacèutica, els kits arriben a l'hospital de referència per ser analitzats. Posterior-



ment, el mateix hospital, envia una carta o telefona a l'usuari amb el resultat de la prova o, si és pertinent, fixa la data per fer la colonoscòpia.

L'OBJECTIU principal és reduir la incidència i la mortalitat del càncer de còlon i de recte.

REQUISITS

Adscripció a l'ABS que desplega el programa.

- **Formació.** Sí. El curs online té una durada de cinc hores. Qui l'hagi fet en rondes anteriors, ha de fer la "píndola" d'una hora i, si ja ha passat tant el curs com la "píndola" online, només ha de fer un recordatori de 20 minuts. Cal seguir el procediment aprovat.
- **Adhesió.** Automàtica un cop superada la formació.
- **Zona d'atenció personalitzada.** No cal explicitament, però s'ha de tenir en compte la confidencialitat del tracte amb l'usuari.
- **Equipament.** Termòmetre per assegurar la temperatura del frigorífic, kits per lliurar, díptics, bosses del majorista, pòster i adhesiu identificadors del programa.
- **Documentació.** Pla funcional i infografia
- **Residus.** No se'n generen
- **Registre.** Les cartes i les mostres s'han de registrar a l'aplicació informàtica del COFB.

ELABORACIÓ DE COSMÈTICS PROPIS

L'oficina de farmàcia pot elaborar cosmètics propis ja sigui per vendre a la mateixa farmàcia o per distribuir en altres establiments.

L'activitat es regeix pel Reglament 1223/2009, de 30 de novembre, i el Reial Decret 85/2018, de 27 de febrer

que regula els productes cosmètics.

La definició de cosmètic és: *"tota substància o barreja destinada a ser posada en contacte amb les parts superficials del cos humà (epidermis, sistema pilós i capil·lar, ungles, llavis i òrgans genitals externs) o amb les dents i les mucoses bucals, amb la finalitat exclusiva o principal de netejar-los, perfumar-los, modificar-ne l'aspecte, protegir-los, mantenir-los en bon estat o corregir les olors corporals"*

La normativa vigent estableix també quines substàncies poden formar part d'un cosmètic. La llista s'actualitza periòdicament.

REQUISITS.

Descrits en l'annex del Reial Decret citat

- **Declaració dels productes.** La farmàcia que elabora **cosmètics amb marca pròpia** ha de comunicar els productes al **Portal Europeu** (CPNP): <https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics>. A més, ha de tenir un dossier tècnic de cada producte amb un informe d'avaluació de la seguretat.
- **Declaració de persona responsable.** Excepte en el cas de les oficines que fan cosmètics per vendre a la mateixa farmàcia en què el farmacèutic titular té la consideració de responsable, en els altres casos ha de complir el procediment de declaració responsable i notificar a l'**AEMPS**, <https://www.aemps.gob.es/cosmeticos-y-cuidado-personal/cosmeticos>. Les obligacions de les persones responsables són: avaluar la seguretat del producte amb un informe de seguretat del cosmètic, notificar el producte al Portal



de Notificaciones de la Comisión Europea, notificar les autoritats dels riscos i efectes adversos greus, complir les BPF i tenir un expedient d'informació a disposició de l'autoritat competent de l'Estat membre de l'adreça que consta en l'etiqueta.

- **Sistema de qualitat actualitzat.** Les responsabilitats, els processos i les pautes de la gestió i el compliment de les BPF (presumpció de conformitat) han de seguir les **normes de bona pràctica de fabricació** (UNE-EN ISO 22716 GMP publicada en el BOE el 7/7/2008).
- **Estructura organitzativa.** Responsabilitats definides i adequades a la dimensió de l'empresa i al tipus de productes cosmètics que elabora. Garantir la qualitat del producte fabricat i fer els controls corresponents.
- **Personal suficient i qualificació adequada** per dur a terme les tasques de fabricació, emmagatzematge i control.
- **Programa de formació en BPF i d'higiene i salut laboral.** Per garantir el desenvolupament correcte de les activitats i preservar la higiene de la producció i dels productes cosmètics fabricats.
- **Instal·lacions i equips eficaços i adequats**, en àrees separades o definides: neteja i desinfecció fàcil, flux correcte de materials, productes i personal que minimitzin el risc de contaminacions encreuades, sistema d'obtenció i tractament de l'aigua utilitzada en la producció que permeti garantir-ne la qualitat.
- **Sistema de control** que garanteixi la qualitat de les matèries primeres i de l'aigua utilitzada, material de condicionament, controls del procés i del producte acabat. Instal·lacions, equips, reactius i patrons eficients i adequats per fer aquest control. Els equips han d'estar identificats, sotmesos a manteniment i calibrats (límits d'acceptació).
- **Procediments de treball per escrit.** Compra, recepció, alliberament i emmagatzematge, operacions de fabricació i condicionament, alliberament i control, presa de mostres, assajos fets, emmagatzematge i expedició dels productes i gestió de les devolucions, gestió de les reclamacions, accions correctives i preventives, auditories internes, arxiu de la documenta-

ció relativa al sistema de gestió de la qualitat, gestió de retirades del mercat.

- **Etiquetatge.** Han d'estar redactats si més no en castellà: el nom o la raó social, l'adreça de la persona responsable, el contingut nominal en el moment de fer el condicionament detallat en pes o volum, la data de caducitat (*utilitzar preferentment "abans del final de..."*), les precaucions d'ús i la funció del producte, el número de lot, la llista d'ingredients en ordre decreixent, les substàncies de menció obligatòria, també els 'nanomaterials', l'aroma o perfum i els colorants (article 19 del Reglament 1223/2009).

En cas que el producte el fabriqui una altra empresa, aquesta també ha de figurar amb el nom i la direcció en l'etiquetatge, amb indicació de la persona responsable (com en principi li correspon) a més del nom de la farmàcia com a part de la denominació o marca. En aquest cas la farmàcia només assumeix les responsabilitats de distribuïdor del producte

- **Registres.** Han de permetre verificar les activitats de conformitat amb els procediments i les especificacions establertes. Garantir la traçabilitat en la fabricació i la distribució de lots fabricats.
- **Activitats subcontractades.** Contractes escrits i signats amb descripció de les activitats subcontractades, deures i responsabilitats, règim d'auditories i comprovacions, gestió de reclamacions, documentació que han de facilitar ambdues parts, avaluació de la capacitat del subcontractista per fer l'activitat.
- **Residus.** Sistema de gestió per als residus que genera aquesta activitat.

D'acord amb el **programa de cosmetovigilància**, qualsevol sospita d'efecte secundari s'ha de notificar.

MESURAMENT DE PARÀMETRES BIOMÈDICS: GLUCOSA, COLESTEROL, etc.

El mesurament d'aquests paràmetres és un indicador objectiu de l'estat d'una persona pel que fa als valors que les societats científiques de referència consideren normals o elevats.

L'usuari demana aquestes determinacions a l'oficina de farmàcia perquè és un establiment molt accessible i per la rapidesa i la fiabilitat de les proves que ofereix.

El resultat obtingut es pot complementar amb el consell alimentari i d'estils de vida (veure apartat) i amb l'oferiment d'un servei farmacoterapèutic personalitzat si hi ha medicació prescrita.

El registre dels valors obtinguts es pot fer de manera aïllada o incorporar-los al mòdul de Consell alimentari i d'estils de vida de FARMASERVEIS.

REQUISITS

- **Formació.** No és necessària, excepte si es fa en el marc d'altres serveis (seguiment farmacoterapèutic, consell alimentari, etc.) Cal seguir les instruccions d'ús de l'aparell de mesurament.
- **Adhesió.** No cal excepte si es fa en el marc d'altres serveis.
- **Zona d'atenció personalitzada.** Sí
- **Equipament.** Aparells calibrats que garanteixin el resultat del mesurament. Guants, mascareta, si escau, desinfectant, kit per fer la determinació corresponent, sistema de punció per obtenir la mostra de sang capil·lar.
- **Documentació.** No procedeix, excepte si es fa en el marc d'altres serveis.
- **Residus.** Contractar un servei extern per a la gestió correcta.
- **Registre.** No procedeix, excepte si es fa en el marc d'altres serveis.

MESURAMENT DE LA PRESSIÓ ARTERIAL. GUIA DE L'ABORDATGE DE LA HIPERTENSIÓ ARTERIAL A LA FARMÀCIA COMUNITÀRIA

El cribratge de la pressió arterial elevada a l'oficina de farmàcia està protocol·litzat des de la publicació del *Llibre blanc de les activitats preventives a l'oficina de farmàcia* (1997).

Des d'aleshores, s'han comercialitzat medicaments nous, s'han definit més criteris d'hipertensió arterial i si tenim en compte que les malalties cardiovasculars són a primera causa de mort al món, cal seguir essent actius en aquest problema de salut.

La "Guia de l'abordatge de la hipertensió arterial a la farmàcia comunitària", publicada l'any 2020, recull les últimes recomanacions, permet millorar la pràctica farmacèutica i reduir la variabilitat entre les actuacions o la intervencions farmacèutiques per aconseguir una homogeneïtat en el registre. La trobaràs a la web www.cofb.net → Activitat de la farmàcia → Activitat periòdica → Projectes professionals → HTA.

El rol del farmacèutic és proporcionar consell per modificar l'estil de vida associat a un risc superior de patir un esdeveniment cardiovascular, detectar de manera precoç la pressió arterial elevada i fer el seguiment farmacoterapèutic de les persones diagnosticades que reben tractament.

La guia inclou la classificació de la pressió arterial i la hipertensió en pacients no tractats (European Society of Hypertension-European Society of Cardiology), paràmetres per fer una determinació de la pressió arterial correcta (condicions prèvies, postura, entorn, material, tècnica, AMPA, MAPA).

Sigui quin sigui l'aparell utilitzat per mesurar, esfigmomanòmetre, manòmetre aneroide o electrònic (automàtic o semiautomàtic), ha d'estar ben calibrat per garantir el resultat obtingut.

La guia inclou un resum de recomanacions, contraindicacions, precaucions, efectes adversos i interaccions dels grups terapèutics emprats habitualment en el tractament de l'HTA i les plantes medicinals més utilitzades.

També contribueix a fer que la intervenció del farmacèutic sigui homogènia en el marc del projecte FARMA-





SERVEIS que incorpora el registre a un repositori comú que afegit al potencial de la xarxa de farmàcies ha de permetre projectar la intervenció del farmacèutic en el pacient hipertens com a punta de llança del portal de registre d'activitat professional de les farmàcies de Catalunya.

REQUISITS

- **Formació.** Especifica de FARMASERVEIS. Cal seguir la guia.
- **Adhesió.** Automàtica un cop superada la formació
- **Zona d'atenció personalitzada.** Sí, per garantir la confidencialitat.
- **Equipament.** Aparell calibrat periòdicament segons indicacions del fabricant. Mesures d'higiene adequades.
- **Documentació.** Full de consentiment i full d'interconsulta o derivació.
- **Residus.** No se'n generen.
- **Registre.** Sí, a FARMASERVEIS

OBSERVATORI DELS MEDICAMENTS (OMA)

Com a expert en el medicament, el farmacèutic té la responsabilitat de saber l'ús que se'n fa. A part del **programa de farmacovigilància** que obliga a notificar la sospita de reacció adversa (targeta groga i targeta verda) també és important **detectar l'ús inadequat de medi-**

caments atès el paper clau que aquesta informació pot tenir a l'hora de prevenir l'abús o l'ús desviat o evitar el frau en la prescripció.

Actualment, el Projecte de la xarxa de farmàcies sentinella (que formen 75 oficines distribuïdes per tot Catalunya) ha recuperat l'**Observatori de medicaments d'abús** (OMA) que serveix per detectar l'abús i el mal ús de medicaments, i si és el cas, analitzar les tendències de consum. L'OMA es va crear l'any 2005.

Després dels bons resultats obtinguts està previst donar-hi continuïtat i habilitar un espai a la BBS per publicar informació actualitzada dels principals fàrmacs implicats.

REQUISITS

- Pertànyer a la xarxa de farmàcies sentinella
- **Formació.** Sí. És una de les activitats que desenvolupen les farmàcies sentinella
- **Adhesió.** Sí, en acceptar formar part del grup d'oficines de farmàcia sentinella
- **Zona d'atenció personalitzada.** No
- **Equipament.** Accés a la web de col·legiats
- **Documentació.** Formulari accessible a les OF sentinella a la web de col·legiats
- **Residus.** No se'n generen
- **Registre.** Manual al formulari. El registre acumula les dades de totes les OF i permet analitzar-les

PERFORACIÓ DEL LÒBUL DE L'ORELLA (ARRACADES)

L'oficina de farmàcia **només pot fer perforacions del lòbul de l'orella** amb la tècnica de subjecció de l'arracada de manera automàtica.

Cal recordar que un *piercing* (Decret 90/2008) és el procediment de decoració del cos humà consistent en la perforació de pell, mucoses o altres teixits amb la finalitat de penjar joies i objectes de metall. Aquesta tècnica no es pot practicar a una oficina de farmàcia.

És important recordar també que la Llei estatal 41/2002, d'autonomia del pacient i la Llei catalana 21/2000 sobre drets a la informació concernents a la salut i l'autonomia del pacient, estableix que les persones **més grans de 16 anys** poden donar el seu consentiment en matèria de salut llevat del cas de persones incapacitades legalment o que es dubti d'estar en condicions per



donar aquest permís.

Per tant, en cas de persones de menys de 16 anys o amb una incapacitat, cal comptar amb el consentiment del tutor legal.

REQUISITS

- **Formació.** No és necessària, però cal seguir les instruccions d'ús de l'aplicador o la pistola. Es recomana elaborar un PNT (procediment normalitzat de treball).
- **Adhesió.** No procedeix.
- **Zona d'atenció personalitzada.** Sí o una zona reservada per garantir la confidencialitat.
- **Equipament.** Aplicador o pistola, arracades amb estoig per assegurar-ne l'esterilitat, llapis marcador d'ús tòpic no tòxic, material per desinfectar la zona del lòbul de l'orella.
- **Documentació.** Full de consentiment informat. Recomanacions després de la perforació.
- **Residus.** No se'n generen.
- **Registre.** Full de consentiment informat que s'ha de guardar 3 anys.

PROGRAMA D'EDUCACIÓ SANITÀRIA PER UN BON ÚS DELS MEDICAMENTS

Una de les funcions que inclou la Llei 31/1991, de 13 de desembre, d'Ordenació de farmacèutica de Catalunya, és la col·laboració del farmacèutic amb l'administració sanitària o la corporació farmacèutica en les activitats de formació i informació adreçades a la resta de professionals sanitaris sobre el medicament, *informació als usuaris del sistema sanitari sobre l'ús*

correcte del medicament.

Aquest programa es va iniciar l'any 2014. Consisteix en oferir xerrades a diferents entitats com centres cívic, ajuntaments biblioteques i altres espais. La informació és a www.cofb.net → Actualitat de la farmàcia → Activitat periòdica → Projectes professionals → Programa d'educació sanitària pel bon ús dels medicaments.

Fruit de la col·laboració entre el Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya i el CatSalut neix PESBUM (Programa d'educació sanitària en bon ús del medicament) que organitza aquestes sessions. El programa s'emmarca en les línies estratègiques del Pla de Salut de Catalunya.

Ofereix xerrades sobre:

- El bon ús dels medicaments i la importància de seguir bé els tractaments
- Què cal saber dels antibiòtics
- Què cal saber del dolor
- Què cal saber de la diabetis
- Què cal saber de la hipercolesterolèmia
- Què cal saber de la hipertensió arterial
- Que cal saber de l'insomni
- Que cal saber de la salut bucodental: problemes a les dents i a la cavitat oral
- Que cal saber de la incontinència urinària

El contingut ha estat consensuat per Catsalut, el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, COF Girona, COF Tarragona, COF Lleida i COF Barcelona.

Per participar com a formador s'ha de ser farmacèutic/a amb nomenament i acreditar experiència per impartir formació. Cal fer la sol·licitat per correu electrònic a projectes@cofb.net

Un cop rebuda la petició, el Departament de Projectes del COFB es posa en contacte amb el formador per concretar les sessions.

REQUISITS

- Ser farmacèutic amb nomenament (titular, substituït o adjunt)
- Acreditar experiència en impartir formació.
- Sol·licitud per correu electrònic a projectes@cofb.net

PROJECTE D'ACCIÓ COMUNITÀRIA 'RADARS'

A més del vessant tecnicoprofessional, l'oficina de farmàcia té una clara funció social. El farmacèutic de-

fecta moltes situacions que van més enllà de la seva competència professional i que tenen repercussions en la salut dels usuaris i en el resultat dels tractaments. Quan veu una necessitat en un usuari, intenta donar-hi resposta o busca ajuda per resoldre la situació exposada o detectada, però sovint aquests tipus de recursos estan fora del circuit sanitari.

Aquesta actuació individual del farmacèutic la recull un programa coordinat amb els serveis socials municipals anomenat "Taules comunitàries" en què el paper de diferents actors sumen forces per optimitzar tots els recursos disponibles.

RADARS és un projecte comunitari impulsat pels serveis socials de l'Ajuntament de Barcelona per pal·liar els efectes de la solitud no volguda i prevenir situacions de risc de les persones grans. www.cofb.net → Actualitat de la farmàcia → Activitat periòdica → Projectes professionals → RADARS.

Aquest programa crea una 'xarxa de barri' de manera que les botigues, les farmàcies, els mateixos veïns i veïnes o els centres de salut actuen com a 'radars' i estan atents a la dinàmica diària de les persones grans del seu entorn i si detecten algun canvi important es posen en contacte amb el Programa.

L'OBJECTIU és identificar persones grans amb risc d'aïllament.

El programa preveu la participació com a "radar bà-

sic", "espai mediació" o "radar especialitzat".

Com a "radar especialitzat", un cop obtinguda la valoració social de serveis socials de la persona en risc d'aïllament, la intervenció va orientada a revisar la medicació, millorar l'adherència, fer el seguiment farmacoterapèutic amb dispositius de dosificació personalitzada, proporcionar educació sanitària de la patologia i acompanyament en l'adquisició d'hàbits de vida saludable per reforçar el consell nutricional.

REQUISITS

- **Oficina de farmàcia** situada a Barcelona ciutat i a d'altres municipis que tenen convenis de cooperació amb l'Ajuntament de Barcelona (Arenys de Mar, Arenys de Munt, Granollers, Igualada, Mataró, Premià de Mar).
- **Formació.** Visita informativa de la xarxa de voluntaris RADAR o de Creu Roja.
- **Adhesió.** Enviar un correu electrònic signat pel titular a projectes@cofb.cat o radarsgentgran@bcn.cat.
- **Zona d'atenció personalitzada.** Sí, per garantir la confidencialitat.
- **Equipament.** Adhesiu d'identificació.
- **Documentació.** Protocol d'actuació. Conveni entre l'ajuntament, el Programa Radar i el COFB (2016). Fulls d'informació i d'actuació.
- **Residus.** No procedeix.
- **Registre.** No procedeix.



DISPENSACIÓ, AMB ADAPTACIÓ INDIVIDUALITZADA DE PRODUCTES SANITARIS PER CORREGIR DEFICIÈNCIES AUDITIVES O PRODUCTES AUDIOPROTÈTICS

Les oficines de farmàcia poden tenir un gabinet d'audiopròtesi sempre que compleixin els requisits que estableix el Decret 179/2010, de 23 de novembre.

Això significa que, amb la presència d'un tècnic audioprotètic que exerceix les funcions de **director tècnic**, podem fer dispensació amb adaptació individualitzada de productes sanitaris orientats a corregir deficiències auditives o productes audioprotètics (audiòfons).

Recordem que no hi pot haver personal extern a l'oficina de farmàcia per fer aquesta activitat.

REQUISITS

- **Autorització prèvia per començar l'activitat.** Té una vigència de deu anys renovable per al mateix període. Cal presentar a l'Oficina de Gestió Empresarial, la declaració responsable del titular conforme compleix els requisits especificats, plànol de l'establiment, entre altra documentació.
- **Formació.** Titulació oficial, qualificació professional o experiència requerida. El tècnic audioprotètic ha d'estar disponible tot l'horari d'obertura al públic de l'establiment. Ha d'anar identificat.
- **L'establiment** ha de ser accessible a les persones amb discapacitat, tenir una placa (30 cm d'ample per 20 d'alt) a l'entrada del local, amb la indicació "Etabliment d'audiopròtesi", el nom complet, el nom complet del director tècnic i el número d'inscripció al registre de centres, serveis i establiments sanitaris de Catalunya i el període de vigència de l'autorització. La superfície de l'establiment que fa venda o dispensació amb adaptació dels productes audioprotètics ha de tenir un mínim de 50 m². Per descomptat, les condicions higienicosanitàries de l'espai d'audiopròtesi, han de ser òptimes per fer una assistència correcta i adequada.
- **Gabinet de presa de mesures, proves i adaptació.** Ha d'estar separat de la resta de zones de l'oficina de farmàcia, garantir la privacitat del pacient, estar dotat d'il·luminació suficient, ser silenciós o bé estar equipat amb una cabina audiomètrica per fer les exploracions.

Cal tenir a disposició un rentamans amb sabó líquid i tovalloles de paper d'un sol ús.

- **Utiltatge.** Calibrat i convenientment conservat i d'acord amb les especificacions, ha de constar d'audiòmetre clínic tonal/vocal amb sortida per via aèria, via òssia i camp lliure i entrades en línia per treballar amb material vocal enregistrat en qualsevol dels suports disponibles i micròfon que permeti arribar als nivells de so establerts. Analitzador que faci mesuraments de control de qualitat dels audiòfons. Multímetre per mesurar nivells de tensió i corrent en alterna i contínua. Impedanciòmetre, sonòmetre, otoscopi amb diversos espèculs, llapis lluminós. Protectors per a la presa d'impressions de diversos calibres, tissors, xeringa i pastes per a la presa d'impressions que presentin coeficients de resistència inferiors o superiors a l'1 %, netejador ultrasònic per a adaptadors.
- **Documentació.** PNT d'higiene personal, de registre de la formació del personal, de gestió de productes i materials (adquisició, recepció, emmagatzematge i registre), de neteja dels locals, de neteja i manteniment de l'equipament, d'adaptació dels productes audioprotètics, de sistema de tractament d'incidències o reclamacions, de sistema d'arxiu documental.
- **Registre.** L'arxiu documental ha de contenir un registre de les adaptacions audioprotètiques fetes, les operacions de calibratge i de manteniment de tot l'equipament i utiltatge que en requereixin, la formació de les persones que presten serveis en l'establiment. S'ha de conservar un període mínim de cinc anys.
- **Zona de magatzem.** Permet un emmagatzematge en condicions adequades dels diferents materials i productes utilitzats.
- **Residus.** Cal tenir un sistema de gestió.

En aquests quatre articles hem repassat i resumit els serveis i les activitats que actualment proporcionen les oficines de farmàcia. L'objectiu era presentar tots aquests serveis i activitats per animar a posar-los en pràctica en cada farmàcia. Esperem i desitgem que d'aquí a poc temps puguem publicar un altre article amb els resultats obtinguts de la progressió i el desenvolupament de aquestes prestacions a les nostres oficines.

Anàlisis Clíniques

Les proves de laboratori per detectar SARS-CoV-2, aspectes analítics i clínics

X. Tejedor, Farmacèutic Especialista Anàlisis Clíniques/ Laboratori Clínic Metropolitana Nord-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Paraules clau: Diagnòstic, SARS-CoV-2, RT-PCR, antígen, serològiques.

Introducció

Des que el mes de desembre de 2019 va ser identificat un agent viral nou, un β -coronavirus anomenat SARS-CoV-2 (*coronavirus 2 de la síndrome respiratòria greu*), que provocava casos de pneumònia aguda a la ciutat xinesa de Wuhan, la propagació de l'epidèmia va augmentar de manera exponencial fins a adquirir la categoria de pandèmia amb afectació pràcticament mundial¹. Fins fa ben poc, a falta de vacuna i de tractaments efectius, la millor intervenció epidemiològica per combatre-la s'ha centrat en la tasca de controlar els focus d'infecció. Les estratègies consten de: diagnòstics precoços basats en la cerca intensificada de casos i el rastreig de contactes, aïllament i tractament de suport, publicació periòdica d'informació sobre vigilància epidemiològica i polítiques de salut pública amb mesures dràstiques com el confinament de la població², tot plegat encaminat a frenar-ne la transmissió. En aquest sentit, des que va començar la pandèmia, el laboratori clínic ha esdevingut una pedra angular per al desenvolupament de proves essencials per obtenir el diagnòstic, però també per posar a punt proves serològiques que han demostrat ser molt útils en el control i el seguiment dels pacients que poden desenvolupar la malaltia COVID-19 (malaltia respiratòria causada per SARS-CoV-2).

El valor principal d'una prova diagnòstica es troba en la seva repercussió clínica. Ha d'aconseguir diversos objectius: detectar i quantificar amb precisió i exactitud el biomarcador d'interès (vàlidesa analítica), determinar i predir els resultats significatius en un segment concret de població (vàlidesa clínica) i proporcionar informació per prendre les decisions clíniques o preventives apropiades (utilitat clínica)³.

Així, doncs, des de la detecció a la vigilància epi-

demiològica passant pel seguiment/tractament dels pacients o la recuperació, són diverses les proves que el laboratori proporciona a un problema global de salut pública i que repassem a continuació.

PROVES D'AMPLIFICACIÓ D'ÀCIDS NUCLEICS (AAN)

Des que les autoritats xineses van publicar el genoma complet de SARS-CoV2, el mes de febrer de 2020⁴, el diagnòstic de la COVID-19 s'ha basat en la detecció del material genètic (RNA) viral del SARS-CoV-2 en mostres d'origen respiratori de pacients amb simptomatologia compatible. Sempre que sigui possible, davant una sospita d'infecció activa per SARS-CoV-2, s'ha d'analitzar mitjançant proves d'amplificació d'àcids nucleics (AAN). La prova més utilitzada és la reacció en cadena de la polimerasa amb transcripció inversa a temps real (rRT-PCR), tècnica molecular quantitativa i mètode de referència actualment. L'rRT-PCR implica dos passos principals: extraure el material genètic i amplificar les seqüències específiques del genoma del virus per detectar nivells de fluorescència associats a fragments amplificats específics.

Aquesta metodologia requereix la inactivació de

“ L'rRT-PCR implica dos passos principals: extraure el material genètic i amplificar les seqüències específiques del genoma del virus per detectar nivells de fluorescència associats a fragments amplificats específics ”

la mostra i l'extracció del material genètic del virus. Posteriorment, es fa una transcripció inversa d'aquest material genètic (RNA) seguida d'una PCR (reacció en cadena de la polimerasa) en temps real. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) recomana la utilització de l'RT-PCR quantitativa de manera preferent i diu que la fiabilitat òptima de la prova s'aconsegueix mitjançant

un assaig que presenti almenys dues dianes independents en el genoma del virus: detectar un d'aquests gens permet fer el cribratge dels pacients i trobar un segon gen addicional fa possible confirmar la infecció⁵. D'aquesta manera resulta més fiable descartar possibles falsos negatius o falsos positius. Entre els gens virals que l'OMS recomana buscar hi ha les dianes de les regions N (del gen que forma la nucleocàpsida del virus), E (del gen que forma l'embolcall), S (del gen que codifica la proteïna S) i RdRP (RNA polimerasa dependent d'RNA). Amb tot, però, en situacions com l'actual en què hi ha una transmissió generalitzada del virus, és possible adoptar un algorisme simple amb una sola diana que permeti fer la discriminació. En cas de treballar amb una sola diana, es recomana comptar amb una estratègia per detectar mutacions que puguin influir en els resultats. Des que van aparèixer els primers tests a mitjan març del 2020 ja són molts els assajos validats disponibles de diferents cases comercials⁶. Alguns d'aquests sistemes són capaços de fer les proves de forma totalment automatitzada, integrant el processament de les mostres amb la capacitat d'extracció-amplificació de l'RNA i l'emissió de resultats.

Si bé és tracta de la tècnica diagnòstica amb més especificitat (pot diferenciar entre dos microorganismes molt pròxims des del punt de vista evolutiu), la sensibilitat està condicionada per diferents factors,

entre altres, el temps des del contacte. De fet, en pacients asimptomàtics, si la presa de mostra es fa abans dels quatre dies d'haver-se produït, la sensibilitat és inferior al 80%⁷. Així, doncs, un o més resultats negatius no descarten necessàriament la infecció per SARS-CoV-2. Altres factors com la qualitat i el tipus de mostra poden condicionar el resultat en una persona

infectada. Podem tenir un resultat falsament negatiu per una qualitat deficient de la mostra relacionada amb l'obtenció o si prové d'una zona corporal que no contenia el virus en aquell moment. A més, el fet que no sigui possible preservar la mostra en condicions apropiades fins a l'enviament també pot condicionar el resultat final. També hi ha raons tècniques implícites a la prova (inhibició de la PCR o mutació del virus) que poden afectar-ne la sensibilitat.

La principal limitació de l'RT-PCR en temps real és que requereix una tecnologia específica i personal qualificat per gestionar els equips, circumstàncies que exigeixen que la mostra hagi de ser transportada a laboratoris altament capacitats per obtenir el diagnòstic. Aquest fet pot significar endarreriments d'entre un i dos dies en l'emissió de l'informe.

Hi ha desenvolupada una estratègia per augmentar la capacitat diagnòstica en aquelles situacions en què el volum de les proves no podia cobrir la demanda i que consisteix en processar les mostres amb la tècnica *pool testing* en què l'agrupament d'espècimens de diversos individus permet detectar de forma més eficient els contagis pel virus⁹. Si el resultat del grup és negatiu, es considera que totes les mostres preses individualment són negatives. Si, per contra, el grup de mostres dona positiu, cada mostra s'ha de sotmetre al test per separat per determinar quines són les positives. La interpretació adequada dels resultats po-

“ Les mostres de les vies respiratòries altes són adequades per analitzar infeccions en la fase inicial, especialment en casos asimptomàtics o lleus. En aquest sentit, les proves en hisops nasofaringis i orofaringis combinats d'un mateix pacient augmenten la sensibilitat per detectar el virus i milloren la fiabilitat del resultat ”

sitiu febles és fonamental en aquest tipus de proves ja que alguns assajos han mostrat falsos senyals a valors alts de Ct (llindar de cicles)¹⁰. En casos de resultats dubtosos, cal obtenir noves mostres del pacient per tornar-les a analitzar.

Tipus de mostra a recollir

Ha de ser d'origen respiratori. La mostra òptima depèn de la presentació clínica i del temps transcorregut des de l'aparició dels símptomes. Les mostres de les vies respiratòries altes són adequades per analitzar infeccions en la fase inicial, especialment en casos asimptomàtics o lleus. En aquest sentit, les proves en hisops nasofaringis i orofaringis combinats d'un mateix pacient augmenten la sensibilitat per detectar el virus i milloren la fiabilitat del resultat¹¹. Diferents estudis han evidenciat que per si soles, les primeres donen un resultat més fiable que les segones ja que són més sensibles, però la mostra d'origen orofaringi és una bona alternativa en cas de potencials problemes de subministrament d'hisops nasofaringis¹². Les mostres de les vies respiratòries inferiors són recomanables si s'obtenen en un moment posterior del curs de la COVID-19 o en pacients amb resultat negatiu a la mostra de les vies respiratòries superiors i amb clara sospita clínica de COVID-19¹³. Les mostres de les vies respiratòries baixes poden ser d'esput si és espontani, d'aspirat endotraqueal o de rentat broncoalveolar en pacients amb afecció respiratòria més greu.

PROVES DE DIAGNÒSTIC RÀPID BASADES EN LA DETECCIÓ D'ANTÍGENS

Detecten la presència de proteïnes virals (antígens) de SARS-CoV-2 en mostres de vies respiratòries. Majoritàriament, aquests tests incorporen una metodologia basada en l'immunoassaig de flux lateral (LFI)

que normalment es fa en 30 minuts. A diferència de les proves d'AAN, el material a detectar no s'amplifica i per tant la sensibilitat és menor. A més, poden produir resultats falsament positius si els anticossos de la tira de prova també reconeixen antígens de virus diferents del SARS-CoV-2 com per exemple altres coronavirus humans, circumstància que també en redueix l'especificitat.

Rendiment de la prova

El rendiment el determinen la sensibilitat i l'especificitat per detectar una infecció per SARS-CoV-2 comparat amb la metodologia de referència, les proves d'amplificació d'àcids nucleics basades en l'rRT-PCR. La prevalença de la malaltia en el segment de població en què s'aplica és determinant per al valor predictiu (VP) d'un resultat positiu o negatiu. Per tant, la utilitat clínica depèn del context de la prevalença local. És a dir, com més gran sigui la prevalença de la infecció en el segment en què es fan les proves, més augmentarà la probabilitat que una persona amb resultat positiu sigui portadora del virus i també tindrà un valor predictiu positiu (VPP) superior. En canvi, com més baixa si-

gui la prevalença en la comunitat, més probable és que una persona amb resultat negatiu no tingui la malaltia i que el valor predictiu negatiu (VPN) augmenti. Per tant, la interpretació correcta dels resultats d'aquestes proves de diagnòstic ràpid basades en la detecció de l'antigen, passa per calcular la prevalença de la malaltia (d'acord amb el mètode de referència que en aquest cas és l'rRT-PCR) a partir de les dades de vigilància epidemiològica. Aquesta prevalença, doncs, determina el VPP i el VPN del test en qüestió. Si comparem la sensibilitat dels diferents tests de diagnòstic ràpid comercialitzats amb l'rRT-PCR en mostres de les vies respiratòries altes (hisops nasofaringis) poden semblar molt variables, però s'ha comprovat de forma sistemàti-

“Els anticossos que actuen contra el SARS-CoV-2 es detecten les primeres setmanes de la infecció. La presència indica que la persona ha estat infectada per SARS-CoV-2 independentment del fet que hagi desenvolupat la malaltia de forma greu o lleu o que no hagi presentat cap símptoma

ca que l'especificitat és alta¹⁴.

S'han d'utilitzar els tests que compleixen els criteris de l'OMS de sensibilitat $\geq 80\%$ i especificitat $\geq 97\%$ i que han estat objecte d'estudis independents de validació en els laboratoris clínics de referència¹⁵.

El rendiment d'aquestes proves pot quedar afectat per diferents motius, possibilitat que comporta una variabilitat dels resultats en entorns clínics en funció de factors relacionats amb el pacient (temps transcorregut des que va començar la malaltia, estat immunitari), amb la mostra (vies respiratòries altes o baixes, qualitat, condicions de preservació), amb el virus (concentració, reactivitat encreuada amb altres virus, variacions estructurals) o amb la diana específica (alguns antígens es produeixen en concentracions superiors a altres). Vistes les característiques d'aquest tipus de proves, la utilització no seria idònia en persones asimptomàtiques si no és que es tractés de contactes d'un cas confirmat ja que la probabilitat de tenir la malaltia COVID-19 prèvia a la prova és baixa. Tampoc es recomana en entorns en què no hi ha casos o només són esporàdics perquè no resulta útil per a la vigilància sistemàtica o la gestió de casos en aquests entorns ja que, possiblement, els resultats positius siguin falsos positius. En aquests casos és preferible fer proves moleculars¹⁶.

Tipus de mostra a recollir

Com en les proves d'AAN, les mostres recomanades per detectar SARS-CoV-2 són del tracte respiratori superior o, en casos d'infecció greu o evolucionada, del tracte inferior.

PROVES D'ANTICOSSOS

Les proves serològiques permeten fer l'estudi dels anticossos en el torrent circulatori ja que forma part de la resposta immunitària del cos contra la infecció.

En general, els anticossos que actuen contra el SARS-CoV-2 es detecten les primeres setmanes de la infecció. La presència indica que la persona ha estat infectada per SARS-CoV-2 independentment del fet que hagi desenvolupat la malaltia de forma greu o lleu o que no hagi presentat cap símptoma.

Bàsicament, permeten determinar tres tipus

d'immunoglobulines: la d'IgA de la qual se n'han desenvolupat només alguns assajos tot i detectar-se de forma molt precoç, la d'IgM que s'acostuma a produir a partir del setè dia de començar la simptomatologia i les IgG que es detecten a partir de 15-20 dies. Com que el SARS-CoV-2 és un patògen nou encara no sabem prou bé les respostes immunitàries que desencadena de manera que les proves de detecció d'anticossos han de ser valorades amb cautela i no utilitzar-les per determinar infeccions agudes. Aquest tipus de tests han demostrat ser útils en diverses circumstàncies, per exemple, en els estudis de serovigilància com a suport a la investigació d'un determinat brot i a l'hora de fer l'avaluació retrospectiva de la taxa d'atac o de la magnitud d'un brot¹⁷. S'ha observat que la seroconversió és més forta i ràpida en els pacients greus que en aquells que presenten símptomes lleus o infeccions asimptomàtiques. Si bé en alguns pacients es detecten anticossos al final de la primera setmana de la malaltia, també s'ha vist que poden trigar setmanes a aparèixer en pacients amb infecció subclínica o lleu¹⁸.

D'altra banda, el temps de persistència encara és objecte d'estudi i tampoc no està clar que siguin anticossos neutralitzants ni que ofereixin immunitat protectora.

Els estudis de seroprevalença es fan per calcular l'amplitud de la infecció a partir dels nivells d'anticossos en una mostra poblacional determinada. Davant d'un virus nou com l'actual, aquest estudi poblacional mostren una seroprevalença baixa o fins i tot inexistent ja que el virus no havia circulat abans¹⁹.

Rendiment de la prova

Són diverses les proves comercials que detecten anticossos aglutinants (immunoglobulines totals (Ig), IgG, IgM, o IgA en diferents combinacions) amb diverses metodologies com assajos no quantitius (dispositius de tests ràpids) que, a diferència dels assajos semiquantitatiu o quantitius, no poden detectar un augment en el títol d'anticossos. L'immunoassaig de flux lateral (IFL) és un assaig no quantitiu en què els dispositius de test ràpid es fonamenten per punció di-

gital. L'avantatge principal és la facilitat de fer-lo sense necessitat de personal especialitzat ni en l'extracció ni en la realització.

Tot i que el resultat s'obté de forma ràpida en un temps aproximat d'uns 15 minuts, la interpretació s'ha de fer amb cautela, sobretot per la taxa de falsos negatius en la detecció d'IgM²⁰. Cal destacar també les semiquantitatives o quantitatives com l'assaig d'immunoabsorció enzimàtica (ELISA) i l'immunoassaig de quimioluminescència (CLIA). Requereixen personal especialitzat per obtenir la mostra de sang per venopunció i equipament específic per a la determinació.

Són més adequades en estudis cinètics ja que permeten analitzar l'evolució de la resposta immunitària en persones infectades. També poden ser útils en es-

tudis de vigilància epidemiològica i per identificar pacients que puguin convertir-se en donants de plasma per a protocols de tractaments experimentals. Com a principal limitació destaca el temps per obtenir els resultats que es pot situar entre una i dues hores i un rendiment limitat a causa d'un valor predictiu negatiu baix que no permet excloure una possible infecció davant un resultat negatiu²¹. Com que els resultats poden variar àmpliament en funció de la metodologia utilitzada és important que el laboratori clínic faci una validació o una verificació interna quan adquireix un assaig determinat. També és important tenir present que quan es treballa amb aquest tipus de proves es poden produir falsos positius per reaccions encreuades amb altres agents patògens o amb afeccions preexistents com ara malalties autoimmunes²².

Taula 1. PROVES DIAGNÒSTIQUES

	SENSIBILITAT	ESPECIFICITAT	TIPUS DE MOSTRA	TEMPS RESPOSTA	POOLING	POCT	COMENTARI
RT-PCR (exsudat nasofaringi/orofaringi)	85-90% (mètode de referència)	99,5% (mètode de referència)	Mostra nasofaringia recollida amb hisop. Mostra orofaringia com a alternativa	2-6 hores	sí	no	La sensibilitat de la prova RT-PCR en exsudat nasofaringi s'estima que oscil·la entre el 80-90% i depèn de diferents factors entre als quals hi ha la qualitat de l'obtenció de la mostra. L'especificitat de l'RT-PCR és molt elevada, per sobre del 99,5%.
RT-PCR saliva	Variable (5-100%)	Similar al mètode de referència	Saliva	2-6 hores	sí	no	Tècnica ideal de recollida: saliva escopida. La sensibilitat depèn de la càrrega viral. El tractament tèrmic enzimàtic de la mostra augmenta la sensibilitat de la tècnica. Les fluctuacions observades en sensibilitat en dificulten el posicionament en absència de més evidències.
TEST ANTIGEN	Simptomàtics >93% (en els primers 5-7 dies des de l'inici dels símptomes) Asimptomàtics: no hi ha prou estudis	95-99%	Exsudat nasofaringi recollit amb hisop	15 minuts	no	sí	La sensibilitat i l'especificitat indicada correspon als estudis de validació fets en centres de referència. Requereixen un hisop independent al necessari per a l'RT-PCR. Es desconeix el seu rendiment amb mostres de saliva.

Taula 2. PROVES SEROLÒGIQUES

	SENSIBILITAT	ESPECIFICITAT	TIPUS DE MOSTRA	TEMPS DE RESPOSTA	POCT	COMENTARI
Determinació d'anticossos	Variable. Depèn del temps des de l'inici dels símptomes	90-99%	-Venopunció -Sang capil·lar	1-3h	sí	En estudis de seroprevalença. Criteri diagnòstic d'infecció passada. Aporta informació sobre cronologia d'infeccions asimptomàtiques. No és un mètode diagnòstic de pacients amb infecció aguda.

Tipus de mostra a recollir

Els assajos serològics utilitzen mostres de sèrum, plasma, sang total i sang capil·lar per detectar els anticossos produïts per l'organisme humà en resposta a la infecció per SARS-CoV-2.

CONCLUSIONS

Fins a aquest moment, el diagnòstic davant d'una sospita d'infecció per SARS-CoV-2 es basa en proves que confirmen la presència del virus i en aquest sentit les proves d'AAN i concretament l'RT-PCR és la prova de referència o gold-standard. Tot i presentar una sensibilitat i una especificitat màximes, en determinades ocasions es poden donar resultats negatius, com per exemple en casos relacionats amb la qualitat de la mostra o amb el temps de resposta.

D'altra banda, els tests diagnòstics nous basats en metodologia de tipus immunoassaig per detectar antigens virals, impliquen una complexitat tècnica menor i una reducció dels temps de resposta malgrat les limitacions relacionades amb el rendiment.

La confirmació d'una resposta immunitària contra l'agent infecciós mitjançant proves serològiques pot ser útil en estudis de serovigilància de cara a millorar les polítiques de salut pública.

Amb tot, però, les diferents opcions disponibles han vist millorats els rendiments i han reduït els possibles errors associats a l'obtenció i el tipus de mostra, consolidant, així, el seu paper com a pilar fonamental en la presa de decisions per a la prevenció, el diagnòstic i tractament d'una entitat que és, encara a dia d'avui, una emergència de salut pública.

BIBLIOGRAFIA

- Gorbalenya AE, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 536-44.
- C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann, G. Bretzel, G. Froeschl, C. W. Illrauch, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*, (2020)
- J.M. Doménech. Teoría y cálculo de probabilidades. Pruebas diagnósticas. Fundamentos de Diseño y Estadística. Ed. Signo (2004).
- R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, (2020)
- World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. 11 September 2020. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
- van Kasteren, P.B., et al., Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol*, 2020. 128: p. 104412.
- Sethuraman, N., S.S. Jeremiah, and A. Ryo, Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020.
- Carter, L.J., et al., Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci*, 2020. 6(5): p. 591-605.
- Aragon-Caqueo, D., J. Fernandez-Salinas, and D. Laroze, Optimization of group size in pool testing strategy for SARS-CoV-2: A simple mathematical model. *J Med Virol*, 2020.
- Zou, L., et al., SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*, 2020. 382(12): p. 1177-1179.
- Wang, W., et al., Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 2020.
- Sutjipto s, H.L., Yant TJ, Mendis SM, Abdad MY, Marimuthu K, Ng OT, Lin C, Chan M et al., The effect of sample site, illness duration and the presence of pneumonia on the detection of SARS-CoV-2 by real-time reverse-transcription PCR. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020.
- Lai, C.K.C., et al., Prospective study comparing deep-throat saliva with other respiratory tract specimens in the diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19). *J Infect Dis*, 2020.
- Lambert-Niclot, S., et al., Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS CoV-2 antigen in nasopharyngeal swab. *J Clin Microbiol*, 2020.
- World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. 11 September 2020. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>
- Documento de consenso. Recomendaciones sobre el uso de pruebas antigénicas en el diagnóstico de la infección aguda por SARS-CoV-2 en la segunda onda pandémica: actitud en distintos contextos clínicos. Sociedades científicas SEMMC, SEMFYC, SEMES, SEMI, SEQ, SEGG, SEIG, AEPap. *Revista Española de Quimioterapia*. doi:10.37201/req/120.2020
- The Unity Studies: Early Investigations Protocols. 2020, 27/07/2020; disponible a: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations>
- Caini, S., et al., Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications. *Euro Surveill*, 2020. 25(23).
- Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-Covid); disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/home.htm>
- Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Organización Mundial de la Salud, 8/04/ 2020; disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331713>.
- Lisboa Bastos, M., et al., Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and metaanalysis. *BMJ*, 2020. 370: p. m2516.
- Che, X.Y., et al., Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43. *J Infect Dis*, 2005. 191(12): p. 2033-7.

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

L'atenció farmacèutica a les persones grans. El consell alimentari, la fibra

M. A. Roset, doctora en Farmàcia. Llicenciada en Ciències Biològiques. Vocalia d'Alimentació i Nutrició COFB Barcelona.

G. Arbonés, llicenciada en Farmàcia. Màster en Nutrició i Dietètica. Vocalia d'Alimentació i Nutrició COFB Barcelona.

Paraules clau: Envel·liment, salut, farmàcia, fibra.

Antecedents

Hi ha un interès creixent per estudiar la influència de la nutrició i les recomanacions dietètiques en el manteniment de la salut. Del coneixement dels aliments, dels grups en què es poden dividir, l'energia que aporten o d'altres nutrients estructurals o reguladors, etc. De la fibra no se'n va començar a parlar fins a finals del segle XX. En major o menor grau, forma part d'aliments d'origen vegetal, és un nutrient important sovint oblidat en un context global, no serveix per comptar calories perquè pràcticament no aporta energia, però en canvi té un paper important en la prevenció i el control de malalties del tracte digestiu, de l'obesitat, de malalties cardiovasculars o de la diabetis. Per tant, ha d'estar present en la nostra dieta en les quantitats recomanades d'acord amb la seva funció.

El concepte actual de fibra dietètica incorpora com a element principal la capacitat de **promoure efectes beneficiosos per a la salut**. Aquest aspecte, important per a tothom, té una rellevància especial en les persones grans que mantenen hàbits alimentaris condicionats per motius fisiològics, socials i culturals.

Per altra banda, les restriccions alimentàries a qualsevol edat no han de propiciar una nutrició per defecte, molt perjudicial per a la salut. En el cas de les persones grans i a conseqüència d'un possible accés difícil a l'aliment¹, pot tenir una influència més notable ja que poden estar molt mediatitzades pels gustos propis i per l'entorn.

Com a agents de salut que som, els professionals farmacèutics tenim un paper important, molt rellevant, a l'oficina de farmàcia i hem de respondre a diferents preguntes:

Què es la fibra dietètica? Hi ha diverses classes de

fibra alimentària? Tenen un paper important en la prevenció de malalties: tracte digestiu, malalties cardiovasculars, obesitat, diabetis...? Quins aliments contenen fibra? Podem definir unes quantitats sobre la base de racions dietètiques de diferents aliments? Els cereals, el llegum, la verdura i la fruita són els principals aliments que aporten fibra disponible? Quina diferència hi ha entre la fibra soluble i la insoluble? La fibra ajuda o impedeix l'absorció de calci o de ferro? El pa integral és bo per a la salut?

En aquests escrit no pretenem donar idees noves. Els professionals farmacèutics ja tenim la formació en el diferents llocs de treball. És una aportació, un recordatori d'algunes de les preguntes que ens poden fer quan demanen la nostra opinió.

Justificació

Els avenços científics han permès i permeten progressar en el coneixement dels diferents aliments i nutrients en general i, entre altres, els de la fibra alimentària. Hem d'estar al corrent de les característiques, les funcions, les condicions de manipulació, les interaccions, etc., per aconseguir una alimentació cada vegada més saludable i sostenible.

Taula 1. Exemples de tipus de fibra i font alimentària

Fibra	Font alimentària
Fibra soluble o fermentable en el còlon	
*Gomes	*Paret cel·lular de plantes (avena, llegum...)
*Pectina	*Pomes, cítrics, maduixes...
*Inulina	*Blat, ceba, porro, espàrrec, carxofa...
*Mucíl·lags	*Cereals integrals, algues...
*Midó resistent	*Patata, plàtan cru...
*FOS	*Blat, ceba, espàrrec...
*Hemicel·lulosa	*Fruita
Fibra insoluble o de fermentació parcial en el còlon	
*Hemicel·lulosa	*Fruita
*Cel·lulosa	*Verdura verda, fruita amb pell, cítrics, fruita seca...
*Lignina	* Llavors de fruita i vegetals madurs

L'aplicació d'aquets avenços a la pràctica de l'atenció farmacèutica i en concret al consell alimentari no és, però, fàcil i menys en el cas de les persones d'edat avançada ja que hi ha diferents factors que poden influir en l'eficàcia de les recomanacions. També en el cas de la fibra. Alguns d'aquets factors són individuals, depenen de les característiques bio-psico-socials de cada persona i d'altres depenen de la metodologia utilitzada en el consell a la població diana. Ambdós estan relacionats.

Objectiu

Facilitar una visió de la conveniència de l'atenció centrada en la persona (ACP) perquè el consell alimentari sobre la fibra sigui eficient i s'aconsegueixi el màxim benefici per a la salut. Aquesta eficiència es tradueix no únicament en l'efectivitat de l'acció, sinó que també ha de tenir en compte la possibilitat de la intolerància i de les interaccions indesitjables amb d'altres nutrients i també amb fàrmacs.

Metodologia

Hem fet una revisió de la literatura i una anàlisi de les dades bibliogràfiques dels darrers anys.

Resultats

A nivell molt esquemàtic, recordem que:

La **classificació** de la fibra alimentària ha anat evo-

lucionant en funció de les característiques químiques, físiques i dels efectes fisiològics descoberts. Majoritàriament, es considera un nutrient d'origen vegetal, però també hi ha qui hi inclou alguns anàlegs a hidrats de carboni presents en aliments d'origen animal, tals com, per exemple, la quitina (en els exosquelets de crustacis i membranes cel·lulars d'alguns fongs). La classificació més utilitzada és la de fibra fermentable i no fermentable en funció de la solubilitat i la fermentació a nivell intestinal. A la taula 1 recollim exemples dels dos tipus i de les principals fonts alimentàries.

La **quantitat recomanada** de fibra alimentària per a la població d'edat avançada és d'un mínim de 20g/dia, extrapolada de la població adulta. Se'n aconsella un 50% de soluble i un 50% d'insoluble, segons les característiques de cadascú². Alguns estudis indiquen la insuficiència d'ingesta en moltes persones.

La fibra dietètica pot tenir molts efectes saludables (taula 2)^{2,6,7,8,9,10}, ja indicats en el primer apartat d'aquest escrit, però també és cert que pot provocar **intoleràncies i interaccions** amb d'altres nutrients (n-n) i amb fàrmacs (n-f) (taula 3) no sempre desitjables. Diferents factors del procés d'envelliment com l'alentiment del buidat gàstric o del trànsit intestinal, els poden afavorir. Cal recordar que no totes les fibres són iguals ni actuen de la mateixa manera, els efectes fisiològics que tenen poden dependre dels components, de les propietats físiques, de la quantitat ingerida i de la distribució horària.

Entre els **efectes saludables** és convenient recordar el de prebiòtic amb relació a la microbiota (microflora intestinal) de la qual se'n coneixen importants funcions per a la salut de la persona (antiinflamatòria, defensa immunitària, prevenció de diabetis tipus 2, síntesi de vitamines (vit. K), etc.).

Les principals **intoleràncies** són: sensació de sacietat, efecte positiu en les persones que requereixen una restricció de la ingesta d'aliments, però negatiu en aquelles que presenten desnutrició freqüent entre les persones grans. Sovint, la ingesta de quantitats elevades de fibra pot produir diarrea, distensió abdominal i flatulència. La intolerància depèn de la sensibilitat individual. És convenient que la persona tingui informació

Taula 2. Exemples dels efectes de la fibra

Fibra	Efecte
- Fibra soluble o fermentable en el còlon	Augment de la sensació de sacietat. Disminució de l'absorció de colesterol i lípids. Aplanament de la corba de la glicèmia postprandial. Prebiòtic
- Fibra insoluble o de fermentació parcial en el còlon	Millora del restrenyiment. Prevenció de diverticulosi, hemorroides i problemes associats. Hipocolesterolèmic. Disminució del risc de càncer de còlon

Taula 3. Exemples d'interaccions de la fibra alimentària i els fàrmacs

Fibra	Fàrmac	Efecte
En general	Paracetamol	Reducció de l'absorció
En general	Digoxina	Reducció de l'absorció
En general	Lovastatina	Reducció de l'absorció
En general	Metformina	Disminució biodisponibilitat
Fibra tipus goma guar	Glibenclàmida	Increment biodisponibilitat
Fibra tipus quitosan	Àcid valproic	Reducció de l'absorció
Fibra tipus plantago	Simvastatina, lovastatina	Augment efecte hipocolesteremiant

sobre una distribució adient de la ingesta al llarg del dia, de les formes de cocció idònies i de la pauta progressiva d'increment de la ingesta en la planificació de menús.

Pel que fa a les **interaccions amb nutrients**, la fibra alimentària té la capacitat d'interactuar amb alguns entre els quals destaquem el calci, el magnesi i el ferro pel seu paper en les persones grans i la fibra en pot dificultar l'absorció. Recordem les principals funcions de cada un:

- **Calci.** Forma part de l'estructura bàsica d'ossos i dents i augmenta, en la persona gran, l'aportació diària recomanada (DRI) respecte de l'etapa adulta. Una ingesta adequada prevé la desmineralització òssia i redueix la incidència de fractures i, en conseqüència, té un paper fonamental en la prevenció de l'osteoporosi.
- **Magnesi.** Necessari per a moltes reaccions bioquímiques del nostre organisme. Contribueix al funcionament normal de músculs i nervis i a un sistema immunitari saludable.
- **Ferro.** En ser un constituent de l'hemoglobina i de la mioglobina, és essencial per al transport i emmagatzematge de l'oxigen en l'organisme. Forma part de la constitució de diferents enzims que intervenen en reaccions metabòliques i contribueix a un metabolisme energètic correcte, al bon funcionament del sistema immunitari i de la funció cognitiva.

No totes les interaccions tenen significació clínica, però repetides en els hàbits dietètics poden incidir negativament en l'estat nutricional. Un bon estat nutricional és fonamental per a la salut i per a la prevenció de patologies. Hem de donar solucions perquè aquesta interacció no es produeixi.

Pel que fa a les **interaccions amb els fàrmacs**, comentem breument les que afecten el tractament de patologies cròniques amb prevalença important en les persones grans com la diabetis i la hipercolesterolèmia en què el consum de fibra alimentària està aconsellat:

- a) Alguns hipoglucemians orals
 - Metformina. La fibra en pot disminuir la biodisponibilitat, raó per la qual s'aconsella separar l'horari de l'administració per evitar la disminució de

l'efecte terapèutic.

- Glibenclàmida. La fibra en pot augmentar la biodisponibilitat amb el consegüent risc de hipoglucèmia.

b) Alguns hipolipemians

- Lovastatina, simvastatina. Algun tipus de fibra pot intensificar l'efecte per acció farmacodinàmica.

Com a norma general, es recomana separar la ingesta de fibra de la del fàrmac, especialment si prové de complements alimentosos, per aprofitar els efectes beneficiosos d'ambdós.

L'orientació dietètica és un aspecte bàsic a l'hora de proporcionar un consell alimentari eficient. La dieta mediterrània és un bon model per afavorir la ingesta de fibra en una alimentació equilibrada i saludable³. Les quantitats recomanades dels grups d'aliments rics en fibra (taula 4) d'AESAN 2020 ho ratifiquen⁵. Adaptar les racions de la dieta mediterrània a les característiques de cadascú. Afavorir el consum dels productes de proximitat.

En l'edat avançada, factors tals com la manca d'**informació** adient i la manca de **motivació** per fer canvis en els hàbits gastronòmics, poden afectar als beneficis d'una dieta saludable. Cal tenir present aquests aspectes. El professional farmacèutic té la formació suficient per aconseguir bons objectius.

Taula 4. Consell de distribució dietètica dels principals grups d'aliments rics en fibra

Grup d'aliments	Freqüència
Hortalisses, crues i cuites	2 – 4 racions/dia
Fruita	3 – 5 racions/dia
Cereals (preferiblement integrals)	4 – 6 racions/dia
Llegum	2 – 4 racions/setmana
Fruita seca (sense sal afegida)	Consum setmanal, segons característiques

Taula 5. Exemples de fàrmacs que poden produir restrenyiment com a efecte secundari

Fàrmacs de prescripció obligatòria	Fàrmacs sense prescripció obligatòria
Antidepressius	Antiàcids amb sals d'alumini o calci
Antiparkinsonians	Antiinflamatoris no esteroïdes
Antiepilèptics	Antidiarreïcs
Antihistamítics	Suplements de Ca i Fe
Blocadors dels canals de calci	
Opiacis	

Conclusions

1. Una de les principals motivacions de la persona gran per ingerir fibra és la simptomatologia del restrenyiment. En molts casos, la ingesta de fibra alimentària o complements es fa sense un diagnòstic previ necessari ni un seguiment professional. Cal recordar que hi ha diversos motius (fisiològics, patològics, hàbits dietètics, hàbits de vida, disminució de l'activitat física) que incideixen en el procés i la necessitat de comptar amb un bon diagnòstic. En aquest sentit, recordem els següents criteris de diagnòstic del restrenyiment funcional (8) dels quals se n'han de presentar com a mínim dos dels sis esmentats: Menys de tres defecacions per setmana. Tensió abdominal > 25% del temps. Femtes grumolloses o dures > 25% de les vegades. Sensació d'obstrucció anal-rectal > 25% del temps. Sensació d'evacuació incompleta > 25% de les vegades. Necessitat de maniobres manuals per ajudar a la defecació > 25% de les vegades. El restrenyiment també pot ser un efecte secundari de medicaments de consum freqüent en la vellesa tant de prescripció com no (taula 5). El seguiment farmacoterapèutic i les accions que se'n poden derivar són importants. Certament, una de les primeres mesures, conjuntament amb **una correcta hidratació i l'activitat**, és l'increment en la ingesta de fibra⁷.
2. La divulgació de la necessitat de millorar el consum de la fibra alimentària, ha comportat que moltes persones grans hagin modificat els hàbits, sobretot a l'hora d'esmorzar o de berenar i hagin incorporat cereals integrals als aliments làctics (llet, iogurt...). Aquest fet dificulta l'absorció del calci. La llet i els derivats són la principal font alimentària d'aquest element. S'aconsella

separar les ingestes, especialment en les persones més vulnerables al dèficit nutricional d'aquest mineral.

3. També és convenient recordar que un percentatge elevat de persones grans segueixen tractaments anticoagulants per via oral que tenen un índex terapèutic reduït. S'han descrit interaccions importants amb alguns aliments com l'aranja, però no hem d'oblidar que moltes hortalisses riques en fibra (crucíferes, enciam, espinacs...) ho són també en vitamina K, fet que pot disminuir l'efecte anticoagulant aconseguit pel fàrmac. S'aconsella informació i tenir en compte en la planificació dels menús sense canvis importants o regularització del monitoratge dels factors de coagulació.
4. Els missatges de la pauta de la ingesta amb relació a la presa de medicaments han de ser concrets i entenedors per al subjecte final de l'alimentació o per al seu cuidador.
5. Tenir en compte que una ingesta hídrica insuficient no només pot disminuir l'eficàcia de la fibra a nivell intestinal, sinó que pot provocar fenòmens oclusius principalment en el cas de productes amb suplement de fibra insoluble.
6. S'aconsella recordar tots els efectes saludables de la fibra, però també les intoleràncies i les interaccions amb d'altres nutrients i amb medicaments. En una atenció centrada en la persona (ACP) és convenient tenir-los presents per aconseguir el màxim d'eficàcia i d'eficiència.
7. La **farmàcia comunitària** és un servei de salut de proximitat, amb recursos per a la consecució d'objectius progressivament beneficiosos per a la salut de la població en general i, especialment, de la d'edat avançada.

BIBLIOGRAFIA

1. Roset M^a A. Arbonés G. L'Atenció Farmacèutica a les persones grans. El consell alimentari durant i després de la pandèmia Covid-19. Circ. Farm., 2020, vol. 78, núm. 3, p 65-69
2. Arbonés G., Bosch J., Bretón I., García A., García P., Rivero M., Vidal MC. Les recomanacions de l'Acadèmia. Interaccions aliments-medicaments en la població geriàtrica. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 2017
3. Petits canvis per menjar millor. Agència de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya. 2018
4. Arbonés G., Hernández T., Peris M. Guia pràctica: Alimentació en la vellesa. Efectivitat i eficiència. COF Lleida. 2011
5. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) de revisión y actualización de las Recomendaciones Dietéticas para la población española. AESAN-2020-005
6. Xavier Mateu de Antonio. La fibra en la alimentación. Farmacia Hospitalaria. Edikamed. 2004
7. Guía Mundial de la Organización Mundial de Gastroenterología. Estreñimiento: una perspectiva mundial. Nov 2010
8. Bhairvi Jani, MB., Elizabeth Marsicano, MD. Constipation: Evaluation and Management. Missouri Medicine, 236, 115:3. May-June 2018
9. Ghada A. Soliman. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. Nutrients, 2019, 11, 1155
10. Sharon V. Thomson, Bridget A. Hannon, Ruopeng An, Hannah D. Holscher. Effect of isolated soluble fiber supplementation on body weight, glycemia, and insulinemia in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr., 2017, 106: 1514-28

Dermofarmàcia i Productes Sanitaris

Maskacne causat per un ús prolongat de mascaretes

E. Mateu, llicenciada en Farmàcia, *Cosmetics marketing & business development advisor*.

Paraules clau: Mascaretes, maskacne, microbiota, prevenció, probiòtics.

FISIOPATOLOGIA DE L'ACNE

L'acne vulgar és una afecció inflamatòria crònica multifactorial de la pell que produeix lesions no inflamatòries com barbs oberts i tancats i lesions inflamatòries com pàpules, pústules i nòduls. És la malaltia amb més prevalença entre adolescents i adults joves i n'afecta aproximadament un 80%. Amb el pas del temps, el grau d'incidència disminueix de manera constant no obstant això pot persistir més enllà dels 30 anys, particularment en un 20% dones adultes¹.

En la concepció clàssica de l'evolució, la patogènia ve donada per la concomitància de tres factors: 1) la hiperseborrea causada per un augment en la producció de DHT per l'acció de la 5 α -reductasa sobre la testosterona, 2) la hiperqueratinització del fol·licle pilosebaci per proliferació accelerada i anormal dels queratinòcits que queden adherits a l'epiteli i taponen la sortida del porus i 3) la proliferació bacteriana de *Cutibacterium acnes* (abans anomenat *Propionibacterium acnes*) present a la microbiota comensal de la pell que en la gran quantitat de lípids del medi anaerobi troba el substrat idoni per desenvolupar-se¹.

Les lesions inflamatòries apareixen quan *Cutibacterium acnes* produeix pèptids que atreuen els neutròfils polimorfonuclears els quals alliberen enzims hidrolítics que trenquen la paret fol·licular i permeten l'alliberament del contingut (que inclou els àcids grassos lliures) a la dermis i produeixen pàpules, pústules i nòduls¹.

La gravetat de l'acne es classifica en graus en funció de les lesions que provoca (taula 1).

Actualment, hi ha una nova aproximació a l'evolució de l'acne: ja que *Cutibacterium acnes* és un bacteri comensal present en la pell d'individus sans, la seva sola presència no explica totalment la patogènia i aquesta està relacionada amb una disbiosi de la microbiota cutània.

MICROBIOTA

CUTÀNIA I ACNE

Per microbiota entenem el conjunt de microorganismes que colonitzen de manera estable la nostra pell. Principalment està constituïda per 10¹⁰ bacteris, però també hi habiten alguns virus, fongs i àcars microscòpics d'espècies més variades i menys estables que els de

la microbiota intestinal, amb predomini clar del grup actinobacteris (51,8%) i firmicutes (24,4%) seguit de proteobacteris (16,5%) i bacteroides (6,3%) si bé les proporcions i les

espècies varien al llarg de la vida en funció de l'edat i del sexe de la persona i de les diverses zones topogràfiques de l'organisme humà^{2,3}.

El paper de la microbiota és participar activament en la funció protectora de la pell com a barrera física i immunològica per protegir-la de la colonització de patògens^{4,5}.

A la microbiota cutània l'afecten factors relacionats amb l'hoste (genètica, patologies cròniques...), factors farmacològics (ús d'antibiòtics...), factors higiènics i dietètics (hàbits d'higiene, ús de determinats cosmètics, dieta...) i factors ambientals (humitat i temperatura...) que poden produir alteracions sobtades en la permeabilitat de la barrera cutània, afavorir l'entrada d'antígens i microorganismes patògens i provocar una disbiosi de la microbiota, és a dir, un

“ Abans i després de la mascareta, aplicar un hidratant de base externa aquosa i de textura lleugera com gel, sèrum o emulsió oil-free i no comedogènica ”

desequilibri en la composició bacteriana del ecosistema de la pell que altera l'homeòstasi cutània i pot originar un canvi en la reactivitat immunitària de la pell i, en conseqüència, propiciar el desenvolupament d'una malaltia inflamatòria, entre altres, l'acne^{2,4,5,6}.

Per alguna de les causes citades, una disbiosi de la microbiota cutània del fol·licle pilosebaci pot produir canvis en la resposta immunitària de l'hoste i desencadenar el procés inflamatori^{2,4}.

QUÈ ÉS EL MASKACNE?

Maskacne és la denominació que rep un nou problema dermatològic que apareix a partir de l'ús de les mascaretes utilitzades com a mesura de protecció contra la COVID-19. Es tracta d'una variant mecànica de l'acne que pot afectar sobretot pells sensibles o amb tendència acneica per dos factors concomitants.

Per una banda, *l'estrès mecànic* per la fricció i l'oclusió de la mascareta⁷ que a més de provocar irritacions pel frec de les fibres sintètiques de què està feta genera un increment de la temperatura en la zona que fa que augmenti la taxa d'excreció de seü (SER) –un 10% per cada 1°C d'augment de la temperatura–. La suor i la temperatura poden causar descamació dels queratinòcits del fol·licle pilosebaci i contribuir a una obstrucció aguda que agreuja l'acne^{7,8}.

Per una altra banda, la *disbiosi de la microbiota* (per augment de la temperatura i la humitat de la zona coberta per la mascareta) que com hem dit propicia la proliferació de *Cutibacterium acnes* i provoca canvis en la resposta immunitària de l'hoste que afavoreixen la inflamació^{2,4}.

Una utilització prolongada de la màscara agreuja aquests factors^{7,9}.

Els criteris clínics proposats per al *maskacne* són: aparició de l'acne en les sis primeres setmanes després de començar a portar màscara regularment o exacerbació de l'acne preexistent en l'àrea protegida a la qual anomenem zona O, és a dir, pont del nas, galtes, zona perioral i barbata que es pot estendre a les zones laterals del nas, el coll i fins i tot a darrera les orelles a diferència de la zona T prò-

pia del acne puberal i de la zona U pròpia de l'acne adult⁷ (figura 1).

Els signes característics d'aquesta acne són: aparició de pàpules, pústules i descamació que pot anar acompanyada d'altres signes com eritema i irritació o de símptomes com pruija i cremor.

A més, l'ansietat i l'estrès causats per la pandèmia són un afegit que afavoreix l'aparició d'aquesta mena d'acne¹⁰.

L'acne és la reacció cutània adversa més freqüent en els portadors de mascaretes⁸.

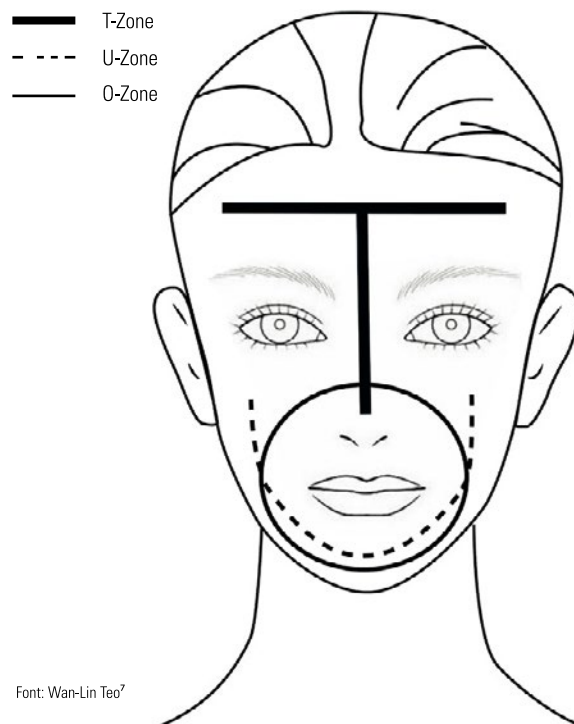
RECOMANACIONS PER PREVENIR EL MASKACNE

1. La higiene de la pell

És molt important fer una neteja curosa i suau de la pell, matí i vespre, amb *syndets* de tolerància elevada, sense perfum i amb un pH fisiològic al voltant de Ph=5 que inhibeix el creixement de microorganismes patògens alhora que manté en bones condicions la microbiota cutània.

Privilegiar les textures gel o escuma i assecar sense fregar.

Figura 1. Diferents patrons de lesions d'acne observats. Zona T de l'acne fisiològica, Zona U de l'acne adulta i Zona O del maskacne



Font: Wan-Lin Teo⁷

2. La hidratació

Abans i després de la mascareta, aplicar un hidratant de base externa aquosa i de textura lleugera com gel, sèrum o emulsió *oil-free* i no comedogènic.

Són recomanables principis actius hidratants com l'acid hialurònic, reconstituents del ciment intracel·lular com les ceramides¹¹ i també la niacinamida per l'activitat calmant i antiinflamatòria que té^{10,12}.

3. La mascareta adequada

S'ha vist que la fricció i l'oclusió que provoquen les mascaretes varia molt en funció del tipus, del material de què estan fetes i del temps d'utilització continuada.

Com més protectores i oclusives són, més afavoreixen l'aparició de *maskacne*. Les més oclusives són les de filtració FP2, seguides de les quirúrgiques d'un sol ús i de les higièniques industrials reutilitzables⁶.

El material de què estan compostes té repercussions en la

possible irritació de la pell. Les màscares quirúrgiques d'un sol ús són d'un teixit no teixit, habitualment fet de materials filtrants com el polipropilè, potencialment irritant. En el cas de les higièniques reutilitzables, l'OMS aconsella que tinguin tres capes, una d'interior de cotó absorbent (el material menys irritant per a la pell), el filtre de la capa mitjana de polipropilè i la capa exterior hidrofòbica, de polièster¹³. Al mateix temps, l'AAD recomana evitar materials sintètics com niló, polièster o raïó en la capa interna, per minimitzar irritacions¹².

Els colors clars són els que dispersen més la calor i, per tant, els més aconsellables⁷.

D'acord amb les instruccions del fabricant, s'aconsella rentar les mascaretes higièniques reutilitzables cada dia després d'haver-les fet servir⁶.

Cal canviar la mascareta cada vegada que estigui humida perquè pot estar contaminada i agreujar el problema.

Es recomana fer descansos de 15 minuts cada quatre hores de portar la màscara posada¹¹.

4. Mesures higièniques

Taula 1: relació entre graus de l'acne i lesions característiques

GRAUS	LESIONS
GRAU I	Comedons / alguna pàpula
GRAU II	pàpules i pústules superficials
GRAU III	pàpules i pústules profundes/ algun nòdul
GRAU IV	nòduls, quistes i cicatrius residuals

Taula 2: principals estudis sobre el efecte de probiòtics tòpics en l'acne

estudi	microorganismes potencialment benèfics	mecanisme d'acció/ activitat observada
Bowe et al. 2006	<i>Streptococcus salivarius</i>	produeix bactericín like inhibitory substance (BLIS) que inhibeix el creixement de C. acnes
Oh et al. 2006	<i>Lactococcus</i> sp HY 449	produeix bacteriocina que inhibeix el creixement de C. acnes
Kang et al. 2009	<i>Enterococcus faecalis</i> SL-5	redueix significativament les lesions inflammatòries de l'acne al disminuir la producció dels mediadors inflamatoris alliberats per C. acnes
Gueniche et al. 2010	<i>Lactobacillus paracasei</i> CNCM I-2116	observaren disminució en vasodilatació, edema i degranulació de mastòcits
Muiz-zudin et al. 2012	<i>Lactobacillus plantarum</i>	en una preparació amb un 5% de L. plantarum, observaren una reducció significativa en el nombre i tamany lesions acnéiques i eritema associat així com reconstrucció de la barrera cutània
Wang et al. 2014	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	quan es cultiva amb glicerol, el fermenta i inhibeix el creixement exacerbat de C. acnes
Xia et al. 2016	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	inhibeix la inflamació induïda per C. Acnes en la pell

Sempre que sigui possible, evitar el maquillatge ja que a sota de la mascareta contribueix a obstruir els porus o en tot cas, utilitzar textures lleugeres i *oil-free*¹¹.

Evitar les exfoliacions cutànies perquè podrien resultar irritants¹⁰.

No manipular les lesions acneiïques.

Rentar-se correctament les mans abans de posar-se la mascara i després de retirar-la (sempre des de les cintes elàstiques sense tocar la part central).

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL MASKACNE

Quan el *maskacne* ja ha aparegut el principi actiu més aconsellat és el peròxid de benzoïl, però a concentracions inferiors a les habituals en el tractament de l'acne vulgar, al voltant del 2,5 %, lluny del 10% habitual, perquè l'ús de la protecció facial en multiplica la potència^{10,1}. Es recomana limitar l'ús de hidroxiaïds

“ Els estudis fets fins ara suggereixen que certs probiòtics tòpics podrien tenir un paper interessant com a coadjuvants del tractament farmacològic i contribuir a corregir la disbiosi de la microbiota cutània en aquesta patologia o a produir proteïnes antibacterianes

i de retinoids^{10,11} perquè podrien resultar irritants¹⁰.

L'ús de probiòtics ha augmentat els darrers anys i hi ha molta literatura mèdica que explica els beneficis d'emprar-los per alleujar intoleràncies a la lactosa, suprimir diarrees associades a la presa d'antibiòtics o per tractar la síndrome del colòn irritable¹⁴ entre altres.

Els estudis fets fins ara a l'entorn de l'acne obren horitzons nous ja que suggereixen que certs probiòtics tòpics podrien tenir un paper interessant com a coadjuvants del tractament farmacològic i contribuir a corregir la disbiosi de la microbiota cutània en aquesta patologia o a produir proteïnes antibacterianes –bactericines– que inhibeixen el creixe-

ment de *Cutibacterium acnes*, o permetrien disminuir la producció de mediadors inflamatoris alliberats pel mateix *C. acnes* i ajudarien a reforçar la funció de la barrera cutània^{2,3,15} (taula 2).

BIBLIOGRAFIA

1. Academia Española de Dermatología y Venereología . Fundación piel sana. Wikiderma. Acné.(actualitzat 14/2/2016),(aproximadament 6 pantalles).Disponible a: <https://fundacionpiel-sana.es/wikiderma/acne>
2. Balato A, Di Caprio R, Marasca C, Raimondo A. Human microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases. Arch Immunol ther. 2019; 67: 1-18
3. V, Suyenaga ES. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions : acne and atopic dermatitis. International journal of dermatology 2018; 57: 1425-32
4. Patiño LA, Morales CA. Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2013; 21 :2: 147-58
5. Lee JR, Maarouf M, Hendricks AJ et al. Topical probiotics : the unknowns behind their rising popularity.Dermatology on line journal. 2019;25(5)
6. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. Clinics in dermatology. 2018; 36 :390-8
7. Wan-Lin Teo. Diagnostic and management considerations for “maskne” in the era of COVID-19. JAAD.2021; 84 (2): 520-21
8. Changxu Han, Jialiang Shi, Yan Chen, Zhenying Zhang. Increased flare of acne caused by long- time mask wearing during COVID-19 pandemic among general population. Dermatologic therapy. 2020; 33 (4)
9. Leelawadee et al. The effect of face mask on the skin underneath: a prospective survey during the COVID-19 pandemic. Journal of primary care & community Health.2020 ; 11: 1-7
10. Bustelo MF. ¿Qué puede hacer la farmacia frente al acné provocado por la mascarilla ?. Diario médico. 8/11/2020. Disponible a: <https://www.diariomedico.com/farmacia/comunitaria/autocuidado/que-puede-hacer-la-farmacia-frente-al-acne-provocado-por-la-mascarilla.html>
11. American academy of dermatology association. Every day care. 9 ways to prevent face mask skin problems .(aproximadament 8 pantalles). Disponible a : <https://www.aad.org/public/everyday-care/skin-care-secrets/face/prevent-face-mask-skin-problems>
12. Yoram harth.How to prevent maskacne according to dermatologist.MD Acne. 14/01/2021 disponible a: <https://www.mdacne.com/article/do-covid-19-protective-masks-cause-more-acne-maskne>
13. WHO. Interim guidance 1 december 2020 .Mask use in the context of COVID-19 Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337199>
14. Baquerizo Nole K, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology.JAAD 2014 ; 71: 814-21
15. Marson JW, Baldwin HE. New concepts, concerns and creations in acne. Dermatologic Clinics .2019; 37 (1): 1-9

Plantes Medicinals

El safrà (*Crocus sativus* L), Usos medicinals de l'espècia més cara del món

M. J. Alonso, farmacèutica, diplomada en fitoteràpia, especialista en Farmàcia Galènica i Industrial, membre fundador de la Societat Espanyola de Fitoteràpia (SEFIT).

Paraules clau: Safrà, crocina, safranal, depressió, retina.

Considerada l'espècia més cara del món, el safrà (*Crocus sativus* L) des de temps remots ha estat utilitzat a la cuina com a condiment, en ritus religiosos i com a planta medicinal. Cultivada des d'orient a occident, hi ha referències de l'ús des de fa més de 3.500 anys¹. S'especula sobre el seu origen i les illes gregues i Iran es disputen l'inici del conreu. Estès per la Xina, l'Índia, Orient Mitjà i Europa¹, actualment, Iran, Grècia, Marroc, Índia, Espanya i Itàlia són els principals productors de safrà del món¹.

Com a espècia i com a planta medicinal s'usen els estigmes i els estils de la flor de *Crocus sativus*, el cultiu, la recol·lecció i la manipulació dels quals són molt delicats i d'aquí deriva el preu tan elevat que té.

Des de l'antiguitat, el safrà s'ha utilitzat a Pèrsia (Iran), Grècia, Egipte i l'Índia per les seves propietats medicinals, però a occident ha prevalgut per l'ús culinari sense que se n'hagin valorat fins fa relativament poc els usos medicinals. Actualment, fruit d'una intensa investigació, s'han publicat molts treballs que permeten valorar els possibles i versàtils usos medicinals d'aquesta planta.

Descripció i usos medicinals tradicionals

Aquesta petita planta de la família de les Iridàcies es caracteritza per tenir un bulb (o ceba) d'uns tres centímetres amb unes gemmes apicals d'on surten les fulles, verdes, lineals i gairebé cilíndriques, amb una ratlla blanca longitudinal a la cara interior. Les flors del safrà són de color lila, tenen tres estigmes de color vermellós de 3-4 cm de llarg, units a la base per l'estil, i estams grocs (imatge 1). La flor de *Crocus sativus* és estèril ja que es tracta d'un híbrid de manera que la reproducció d'aquesta planta es fa per bulbs.

Usos medicinals tradicionals

A l'antiga Grècia es creia que el safrà tenia propietats astringents i calmants i servia per tractar trastorns oculars, mal d'orella i de queixals i úlceres³. A l'antiga Roma, el safrà s'usava per tractar la tos i afegit al vi per evitar la ressaca³.

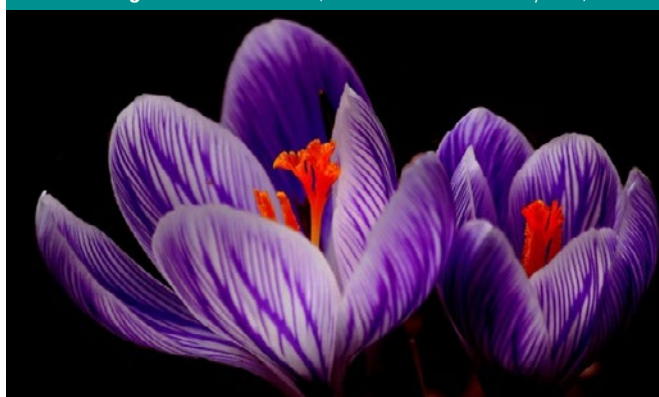
Avicenna (980-1037AD) va descriure les activitats del safrà i en el Llibre II, *Cànon de Medicina (al-Qanun fi al-tibb)* esmenta entre altres l'efecte que té com a antidepressiu, hipnòtic, antiinflamatori, hepatoprotector, broncodilatador, afrodisíac, inductor del part i emmenagog⁴.

En la medicina tradicional iraniana (TIM) servia per vigoritzar el cos, enfortir els sentits, elevar l'estat d'ànim, combatre problemes oculars, regular el cicle menstrual, facilitar el part i com a afrodisíac, entre molts altres³. Usos semblants se li han donat a l'Índia i a la Xina³.

Composició química^{5,6}

Com hem dit, la droga vegetal o la part utilitzada que conté els principis actius als quals s'atribueixen els efectes, són els estils i els estigmes del safrà. Els principals components actius són els carotenoides heteròsids entre els quals destaquen: crocetina, crocina (imatge 2) (digenciobiòsid de la crocetina) i picrocrocina. Crocina és responsable del color intens del safrà i un dels pocs carotenoides d'origen natural solubles en aigua. Conté també altres heteròsids de crocetina amb grau diferent de glucosidació. El picrocrocòsid o picrocrocina, és un component amarg que quan s'hidrolitza dona lloc a safranal (imatge 3), principal component de la fracció volàtil i responsable de l'olor característica. Altres carotenoides d'interès que contenen els estigmes i estils del safrà són α -i

Imatge 1. Flor del safrà (lliure de drets de Pixabay.com)



β-carotè, licopè i zeaxantina. A més, el safrà és una font de riboflavina (al voltant de 100 mg/g)⁷.

Actualment, s'investiguen les possibles aplicacions dels pètals, els principals constituents són antocianòsids i flavonols (kempferol). Els pètals s'obtenen en abundància com a subproducte del processament del safrà i han demostrat tenir una significativa acció antioxidant. Se n'estudien possibles aplicacions⁸.

Activitats estudiades amb els estils i estigmes del safrà i els seus extractes

En les investigacions fetes els darrers vint anys, els carotenoides derivats del safrà, han mostrat diversos efectes entre els quals s'inclouen els antiinflamatoris, els antitumors^{9,10,11}, els antioxidants¹⁰, els ansiolítics¹² i els de protecció neuronal i anti-neurodegenerativa^{13,14}.

Iran és el més gran productor mundial de safrà i gran part de la recerca clínica i farmacològica moderna s'ha dut a terme en diversos centres d'investigació iranians com les principals universitats i els hospitals. Les investigacions clíniques més importants s'han centrat en la malaltia d'Alzheimer, la depressió, la salut reproductiva, la salut ocular i la pèrdua de pes, entre altres.

Diversos treballs han mostrat que el nucli estructural de la crocina, la crocetina, té acció protectora contra el dany retinià i activitats neuroprotectores⁵. També, el safranal ha evidenciat propietats antioxidants, anticonvulsives, antineoplàstiques i antidepressives i la picrocrocina, precursor del safranal, té efectes antioxidants⁵.

S'ha vist que els anàlegs de crocina aïllats de *Crocus sativus* L. augmenten significativament el flux sanguini de la retina i la coroide i faciliten la recuperació de la funció retiniana. L'etiologia de la retinopatia isquèmica i de la degeneració macular relacionada, prové en part a la reducció del flux sanguini de la retina o del coroide, de manera que l'acció d'aquests anàlegs aïllats de la crocina podrien ser beneficiosos per afavorir la salut ocular¹⁵.

Les propietats antioxidants del safrà i els seus constituents són responsables d'inhibir l'agregació i la formació fibril·lar en la malaltia neurodegenerativa i també en altres processos en els quals participa per prevenir la peroxidació lipídica mitjançant l'escombrat d'espècies reactives d'oxigen^{5,16}. Hi ha diversos informes del safrà i dels seus constituents que mostren una reducció en la peroxidació lipídica i una millora de la capacitat antioxidant total¹⁷.

S'han fet diversos estudis experimentals, en model animal i en humans que mostren que el safrà i els seus components exerceixen acció antidepressiva. Els mecanismes d'acció suggerits inclouen efectes serotoninèrgics, antioxidants, antiinflamatoris i neuroprotectors¹⁸. Experiments en ratolins van reportar l'efecte positiu de l'extracte aquós i etanòlic de safrà, safranal i crocina, en la reducció de la ingesta d'aliments induïda per l'estrès en la producció de l'augment de pes i la disminució del temps anorèxic. També van trobar que l'extracte aquós de safrà i la crocina reduïen els efectes secundaris de l'estrès per electroxoc també en ratolins¹⁹. Diversos autors han assenyalat la possibilitat d'una interacció funcional entre la crocina i el sistema serotoninèrgic^{20,21}. També s'ha informat que safranal té una activitat antidepressiva significativa²². Treballs addicionals i assaigs clínics en humans reforcen l'activitat antidepressiva dels extractes aquosos i alcohòlics de safrà¹⁸ amb la crocina com a principal component responsable, encara que no l'únic^{5,23}.

Estudis clínics en depressió

Un assaig clínic, contra placebo, en 40 pacients que patien depressió entre lleu i moderada, va mostrar que els pacients tractats amb extracte de safrà (2x15 mg/dia) després de sis setmanes, obtenien una puntuació significativament millor en l'escala de Hamilton de la depressió que el placebo, sense cap diferència significativa en els efectes secundaris²⁴.

Un estudi doble cec, aleatoritzat, controlat amb placebo de quatre setmanes, va investigar l'eficàcia d'un extracte estandaritzat d'estigma de safrà per millorar l'estat d'ànim, l'estrès, l'ansietat i la qualitat del son en 128 adults sans. Els resultats van mostrar una disminució significativa de l'estat d'ànim negatiu i dels símptomes relacionats amb l'estrès i l'ansietat a una dosi de 28 mg/dia. Els autors van concloure que l'extracte millorava l'estat d'ànim, reduïa l'ansietat, gestionava l'estrès sense efectes secundaris i ofería una alternativa natural als tractaments estàndard²⁵.

El mateix extracte va ser provat en 68 adolescents, de 12 a 16 anys d'edat, amb ansietat de lleu a moderada o símptomes depressius. En un estudi de vuit setmanes, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo, se'ls va administrar 14 mg d'extracte estandaritzat dues vegades al dia o placebo. De l'anàlisi dels autoinformes dels joves es dedueix que el tractament es podia associar a millores dels símptomes generals d'internalització, ansietat per separació, fòbia social i depres-

sió en el grup de tractament en comparació del grup placebo. L'extracte va ser ben tolerat i hi va haver tendència a la reducció de mals de cap en els participants en el tractament actiu²⁶. Limitacions d'aquest estudi són, entre altres, l'ús d'un instrument d'autoinforme i la durada limitada, circumstàncies que restringeix la generalització dels resultats.

S'ha comparat també l'efecte del safrà amb tractaments farmacològics estàndard contra la depressió de lleu a moderada. Un estudi va comparar l'eficàcia d'un extracte hidroalcohòlic de *Crocus sativus* (estigma) amb la fluoxetina en el tractament de la depressió de lleu a moderada en un assaig aleatoritzat doble cec de sis setmanes. Van participar-hi quaranta pacients ambulatoris adults amb depressió entre lleu i moderada. Era un assaig doble cec, unicèntric i aleatoritzat, els pacients van ser assignats aleatòriament per rebre càpsules de safrà 30 mg/dia (grup 1) i càpsules de fluoxetina 20 mg/dia (grup 2), sis setmanes. Els resultats indiquen que el safrà a aquesta dosi és similar a la fluoxetina en el tractament de la depressió de lleu a moderada. No hi va haver diferències significatives en els dos grups en termes d'efectes secundaris observats²⁷.

No tenir cap desig sexual, no ser capaç d'arribar a l'orgasme o de tenir una erecció, són efectes secundaris de la fluoxetina. Dos estudis han mostrat que el safrà pot pal·liar aquests efectes tant en homes com en dones. Un estudi en 38 dones amb diagnòstic de depressió i almenys sis setmanes de tractament amb fluoxetina (40 mg/dia), va mostrar que l'extracte de safrà (2x15 mg/dia) reduïa la disfunció sexual induïda per fluoxetina després de quatre setmanes de tractament i millorava l'excitació, la lubricació i el dolor.²⁸ Les característiques inicials i les puntuacions dels símptomes depressius inicials i finals, van ser similars en els dos grups. Els pacients van ser assignats aleatòriament a safrà (15 mg dues vegades al dia) o placebo, quatre setmanes. L'altra estudi va incloure 36 homes amb diagnòstic de depressió i almenys sis

setmanes de tractament amb fluoxetina (40 mg/dia). Es va utilitzar l'escala de l'índex internacional de funció erèctil per avaluar la funció sexual en començar l'estudi i a les setmanes 2 i 4. La setmana 4, el safrà va demostrar una millora significativament superior en la funció erèctil i els dominis de satisfacció sexual que el grup placebo. La freqüència dels efectes secundaris va ser similar en els dos grups²⁹.

També s'ha trobat que l'eficàcia del safrà és comparable a la de la imipramina (un antidepressiu tricíclic)³⁰.

Els resultats d'aquests estudis assenyalen que el safrà pot tenir un benefici terapèutic en el tractament de la depressió de lleu a moderada, dada que justificaria els assajos a gran escala.

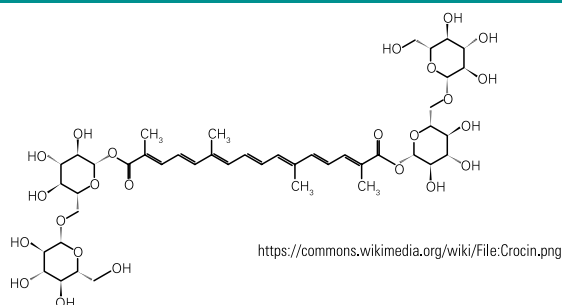
Seguretat

La dosi d'estigmes emprada habitualment en els diferents assaigs clínics és de 30 mg/dia d'extracte hidroalcohòlic. S'ha fet un estudi a doble cec per valorar la tolerància i la seguretat del safrà en adults sans a dosis de 200 i 400 mg diaris, set dies. L'examen clínic no va mostrar canvis importants en els voluntaris després de la intervenció. Aquest estudi va evidenciar que les dosis emprades de safrà podien canviar alguns paràmetres hematològics i bioquímics, però que aquestes alteracions estaven en rangs normals i no eren clínicament importants³¹. No s'ha d'utilitzar en l'embaràs ja que pot estimular les contraccions uterines, altes dosis poden resultar abortives⁶.

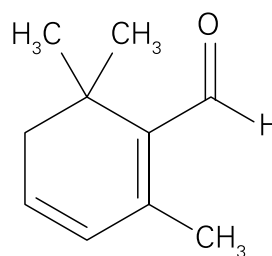
Conclusions

Els resultats dels múltiples i variats estudis amb *Crocus sativus*, extractes i components, com crocina, crocetina i safranal, confirmen molts dels usos tradicionals de les regions on s'ha utilitzat amb finalitats medicinals i mostren utilitat en els efectes antioxidants, neuroprotectors, antidepressius i protectors ocular demostrats. No obstant això, serà necessari fer més assaigs clínics doble cec, aleatoritzats, controlats amb placebo a més població i de més durada, per corroborar aquests efectes i considerar-ne l'aplicabilitat.

Imatge 2. Crocina



Imatge 3. Safranal. De Roland.chem - Treball propi, CC0,



BIBLIOGRAFIA

- Deo Bas (2003). Growing saffron—the world's most expensive spice. *Crop Food Research* 20.1: 1-4. Disponible a <https://web.archive.org/web/20051227004245/http://www.crop.cri.nz/home/products-services/publications/broadsheets/020Saffron.pdf>. Últim accés 31 de gener de 2021
- Ghorbani Mohammad (2008). The efficiency of saffron's marketing channel in Iran. *World Applied Sciences Journal* 4.4 (2008): 523-527.
- Mousavi SZ, Bathaie SZ. Historical uses of saffron: Identifying potential new avenues for modern research. *AJP* 2011;1(2):57-66. [Abstract]
- Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Phytother Res.* 2013 Apr;27(4):475-83. doi: 10.1002/ptr.4784. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22815242.
- Bukhari SI, Manzoor M, Dhar MK. A comprehensive review of the pharmacological potential of *Crocus sativus* and its bioactive apocarotenoids. *Biomed Pharmacother.* 2018; 98:733-745
- Fitoterapia.net. Vademecum. Plantas Medicinales. Azafrán. Editores: Vanaclocha B y Cañigüeral S. Responsable de la web: Vanaclocha B. Cita Publicaciones y Documentación S.L. Valencia. www.fitoterapia.net.
- Moghaddasi MS. Saffron chemicals and medicine usage. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 4(6), pp. 427-430, 18 March 2010
- Hosseini A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Saffron (*Crocus sativus*) petal as a new pharmacological target: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21(11):1091-1099. doi:10.22038/IJBMS.2018.31243.7529
- C. Festuccia, A. Mancini, G.L. Gravina, L. Scarsella, S. Llorens, G.L. Alonso, C. Tatone, E. Di Cesare, E.A. Jannini, A. Lenzi, A.M. D'Alessandro, M. Carmona, Antitumor effects of saffron-derived carotenoids in prostate cancer cell models, *BioMed Res. Int.* 2014 (2014), <http://dx.doi.org/10.1155/2014/135048>.
- Verma SK, Bordia A. Antioxidant property of Saffron in man. *Indian J Med Sci.* 1998 May;52(5):205-7. PMID: 9808914.
- Abdullaev FI. Antitumor effect of saffron (*Crocus sativus* L.): Overview and perspectives. May 2004. *Acta Horticulturae* 650(650):491-499. DOI: 10.17660/ActaHortic.2004.650.60
- H. Hosseinzadeh, N.B. Noraei, Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice, *Phyther. Res.* 23 (2009) 768–774, <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2597>.
- S. Soeda, K. Aritake, Y. Urade, H. Sato, Y. Shoyama, Neuroprotective Activities of Saffron and Crocin, Springer, Cham, 2016, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-28383-8_14.
- E. Karimi, E. Oskoueian, R. Hendra, H.Z.E. Jaafar, Evaluation of *Crocus sativus* L. stigma phenolic and flavonoid compounds and its antioxidant activity, *Molecules* 15 (2010) 6244–6256, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15096244>.
- Xuan B, Zhou YH, Li N, et al. Effects of crocin analogs on ocular blood flow and retinal function. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999 Apr;15(2):143-152.
- M.A. Papandreou, C.D. Kanakis, M.G. Polissiou, S. Efthimiopoulos, P. Cordopatis, M. Margarity, F.N. Lamari, Inhibitory activity on amyloid- β aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents, *J. Agric. Food Chem.* 54 (2006) 8762–8768, <http://dx.doi.org/10.1021/jf061932a>
- Hosseinzadeh H., Sadeghnia H.R., Safranal, a constituent of *Crocus sativus* (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 8 (2005) 394–399
- Lopresti AL, Drummond PD. Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Hum Psychopharmacol* 2014;29(6):517-527
- Halataei B.A.S., Khosravi M, Arbabian S., Sahraei H, Golmanesh L, Zar-dooz H, Jalili C., Ghoshooni H., Saffron (*Crocus sativus*) aqueous extract and its constituent crocin reduces stress-induced anorexia in mice, *Phyther. Res.* 25 (2011) 1833–1838, <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.3495>
- I.N. Jam, A.H. Sahebkar, S. Eslami, N. Mokhber, M. Nosrati, M. Khademi, M. Foroutan-Tanha, M. Ghayour-Mobarhan, F. Hadizadeh, G. Ferns, M. Abbasi. The effects of crocin on the symptoms of depression in subjects with metabolic syndrome, *Adv. Clin. Exp. Med.* 26 (2017) 925–930 <http://dx.doi.org/10.17219/acem/62891>
- G. Georgiadou, P.A. Tarantilis, N. Pitsikas, Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive-compulsive disorder, *Neurosci. Lett.* 528 (2012) 27–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.081>
- H. Hosseinzadeh, G. Karimi, M. Niapoor, Antidepressant effect of *Crocus sativus* L. stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice, *Acta Hortic.* (2004) 435–445, <http://dx.doi.org/10.17660/ActaHortic.2004.650.54>
- H. Hosseinzadeh, M. Nassiri-Asl, Avicenna's (Ibn Sina) the canon of medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review, *Phyther. Res.* 27 (2013) 475–483, <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.4784>
- Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2005 Feb;19(2):148-51. doi: 10.1002/ptr.1647. PMID: 15852492
- Kell G, Rao A, Beccaria G, Clayton P, Inarejos-García AM, Prodanov M. affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2017 Aug;33:58-64. doi: 10.1016/j.ctim.2017.06.001. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28735826.
- Lopresti AL, Drummond PD, Inarejos-García AM, et al. affron®, a standardised extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2018;232:349-357
- Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol.* 2005 Feb 28;97(2):281-4. doi: 10.1016/j.jep.2004.11.004. Epub 2005 Jan 6. PMID: 15707766.
- Kashani L, Raisi F, Saroukhani S, Sohrabi H, Modabbernia A, Nasehi AA, Jamshidi A, Ashrafi M, Mansouri P, Ghaeli P, Akhondzadeh S. Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol.* 2013 Jan;28(1):54-60. doi: 10.1002/hup.2282. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23280545
- Modabbernia A, Sohrabi H, Nasehi AA, Raisi F, Saroukhani S, Jamshidi A, Tabrizi M, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2012 Oct;223(4):381-8. doi: 10.1007/s00213-012-2729-6. Epub 2012 May 3. PMID: 22552758.
- Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH, Khalighi-Cigarioudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med.* 2004 Sep 2;4:12. doi: 10.1186/1472-6882-4-12. PMID: 15341662; PMCID: PMC517724
- Modaghegh MH, Shahabian M, Esmaeili HA, Rajbaj O, Hosseinzadeh H. Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. *Phytomedicine.* 2008 Dec;15(12):1032-7. doi: 10.1016/j.phymed.2008.06.003. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18693099

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de

SCHF

SOCIETAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

Ramon i Soler, Joan

(El Vendrell 1851 – 1900)

El personatge

Fill d'una família vendrellenca, el seu pare era sastre. De jove net es traslladà a Barcelona per continuar els estudis i s'introduí en el món de la farmàcia. Casà amb Paula Vives (1893) i poc després (1896) van tenir una filla. No va gaudir de molta salut i morí d'un atac de feridura. Va exercir la Farmàcia amb molta intensitat, però també de periodista i de poeta. Es tracta d'un farmacèutic poc conegut però molt destacat en l'àmbit de les lletres catalanes i un gran impulsor de la Renaixença ("...A haver donat a la publicitat lo que havia escrit en vida, á bon segur que el seu nom seria conegudíssim á Catalunya...")



El farmacèutic

El 1873 obté el títol de farmacèutic després de treballar vuit anys en diferents oficines fent pràctiques. En acabar aquest període regenta una farmàcia a Torredembarra i un any més tard es converteix en soci d'un farmacèutic del Vendrell. En morir aquest, compra la seva part a la vídua. Com a farmacèutic fou respectat i desenvolupà la seva activitat amb competència.

La innovació

Sens dubte, cal destacar la figura de Ramon pel vessant literari i com a membre representatiu de la Renaixença catalana. El 1880 fou nomenat professor de retòrica i poètica a l'escola de "Segona ensenyança" del Vendrell. Va establir una forta amistat amb Àngel Guimerà i Jorge, amb el qual mantingué una intensa relació epistolar, i també amb Josep Aixelà, entre altres. Només té dos llibres publicats, *Penediment* (1886) i *Quadres del natural* (1888). Algunes poesies seves també foren publicades en diferents revistes i va col·laborar com a corresponsal de diferents periòdics (*Lo Vendrellenç*, *La Renaixença*, *Lo Català*), però la gran majoria de la seva obra va quedar inèdita i roman en llibretes conservades a l'Arxiu Comarcal del Baix Penedès (...des de el fons de la seva ànima, era un poeta que transformava en poesia tot el que vivia...). Fou membre fundador del Ateneo Tarraconense de la Clase Obrera i militant de la Unió catalanista.

Per saber-ne més.

Arxiu Comarcal del Baix Penedès (ACBP)

J. Boatella, farmacèutic.
Professor jubilat de la UB

María del Carmen Matallana Ventura

(Palència, 1915 - Madrid, 2018)

El personatge

María del Carmen Matallana Ventura, va néixer en una família relacionada amb els estudis agrònomicos i va estar vinculada a la farmàcia tant per la seua titulació com pel seu matrimoni amb el bromatòleg badaloní Román Casares López (1908-1990).



La farmacèutica

Després de finalitzar els seus estudis de batxillerat (1933), va ingressar en la Facultat de Farmàcia de Madrid. Durant la guerra civil va tornar amb la seua família a Palència, on va aprovar unes oposicions per a auxiliars de mecanografia i va seguir un curs d'iniciació a la puericultura organitzat per la Inspecció Provincial de Sanitat del bàndol sublevat. Just després de la finalització de la guerra, va terminar els seus estudis de farmàcia (1939-1940), i es va registrar al Col·legi de Farmacèutics de Guipúscoa en 1964.

La innovació

Carmen Matallana mai es va dedicar professionalment a la farmàcia i tampoc pot ser considerada una pionera atès que en la dècada de 1930 ja no era infreqüent trobar dones a les aules universitàries. Sí que és significatiu, però, que fora, molt possiblement, una de les persones que ha viscut com a titulada en farmàcia per més anys, ja que van transcórrer quasi huitanta anys entre la seua llicenciatura i el seu traspàs. Va exercir com a dama infermera de la Creu Roja i per les seues col·laboracions va obtenir la medalla d'or de l'Assemblea Suprema de la Creu Roja Espanyola. No obstant això, el seu matrimoni amb Román Casares, catedràtic de la Facultat de Farmàcia de Madrid i director de l'Escola de Bromatologia, li va permetre relacionar-se amb els acadèmics de farmàcia de diferents països. Com han mostrat diferents treballs d'història de la ciència, en les parelles científiques la col·laboració femenina podia tindre un paper clau en la consolidació de la trajectòria dels investigadors, a pesar que sovint hagen quedat ocultes. En aquest cas, el matrimoni no va tindre fills i tots dos van participar en nombrosos actes organitzats per universitats i acadèmies diverses. També va col·laborar en la realització de llargs viatges de caràcter científic i visites acadèmiques a Suïssa i Amèrica Llatina en les dècades de 1950 i 1960. A més d'acompanyar-li i assistir-li en l'organització d'aquests actes, també el va ajudar en l'organització i transcripció de nombrosos treballs que Casares va publicar al llarg de la seua carrera. Com a testimoni d'aquestes contribucions i ajuda, Casares va incloure la següent dedicatòria al seu conegut tractat *Química de Alimentos* (Saeta, 1942): "A la meua dona, col·laboradora en la llar de la meua labor científica".

Per saber-ne més.

Suay-Matallana, I., (2014), La colaboración científica y los espacios de la química: un estudio de caso español en la primera mitad del siglo XX, *Revista Española de Documentación Científica*, 2014, [accés 03 d'abril de 2019]. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.3989/redc.2014.4.1163>

I. Suay-Matallana, Instituto Interuniversitario
López Piñero-Universidad Miguel Hernández