

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 78 N° 2 SEGON QUADRIMESTRE 2020

ACTUALITAT COVID-19
Dispensació no
presencial de MHDA
davant la COVID19.

SALUT PÚBLICA
L'inici de la
pandèmia de
COVID-19 a
Catalunya i el brot
de COVID-19 a la
Conca d'Òdena

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ
Consell en
alimentació infantil
basat en l'evidència



MÉS FORMACIÓ
MÉS PARTICIPACIÓ
MÉS INNOVACIÓ
MÉS PRÀCTIC
MÉS CONEIXEMENT
MÉS SALUT



NOVA!

À G O R A

La formació que millora la salut

PLANIFICA LA TEVA FORMACIÓ A
www.agorasanitaria.com





Vol. 78, núm. 2
maig-agost 2020

Director i Director científic: Tomás Casasín Edo. **Comitè editorial:** Anna Bach Faig, Guillermo Bagaria de Casanova, Josep Manel Llop Talaverón, Cristina Roure Nuez, Roser Vallès Fernández, María Perelló Casadó, Laura Diego. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Comitè editorial:** Maribel Cortés Mor. **Correcció lingüística:** Glòria Llopart Sala. **Edició i publicitat:** Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. c/Girona, 64-66. 08009 BARCELONA. Tel. 93 244 07 10. Fax 93 245 44 31. Correu/e: circular@cofb.net. **Disseny i maquetació:** El Metropost S.L. www.elmetropost.com

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

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

Qualsevol persona que accedeixi a aquesta web accepta les condicions d'ús i les prohibicions que es descriuen a continuació i es compromet a no fer res que pugui produir alteració o malmetre'n el funcionament normal.

El Col·legi és propietari del software i disseny gràfic de la revista, n'exerceix els drets d'edició, i és titular dels drets d'exploatació dels articles dels autors i de les gràfiques, taules, fotografies, imatges i dibuixos que aquests puguin incorporar. Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut l'autorització prèvia del Col·legi.

No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular. El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten.

Tampoc garanteix que la web estigui lliure de virus informàtics i no es fa responsable dels danys i perjudicis en els sistemes informàtics per anomalies de funcionament per causes alienes a la seva voluntat, fortuïtes o de força major.

El Col·legi es reserva el dret de fer les modificacions de continguts, estructura, condicions d'accés i qualsevol altra de qualsevol índole sense avis previ.

El Col·legi instarà qualsevol reclamació i/o acció judicial pels danys i perjudicis que un ús inadequat de l'usuari provoqui a la pàgina i per qualsevol actuació il·legítima que conculqui drets de tercers persones.

L'activitat del Col·legi com a prestador de serveis de la societat de la informació es regeix per la normativa espanyola i considera els jutjats i tribunals de la ciutat de Barcelona competents per entendre dels conflictes que sorgeixin a conseqüència de la utilització d'aquesta pàgina.

Editorial

J.M. Llop

4

Actualitat Covid-1

CONSIDERACIONS SOBRE LA INFORMACIÓ I PRESA DE DECISIONS FARMACOTERAPÈUTIQUES DURANT LA PANDEÀMIA. A PROPÒSIT DE LA HIDROXICLOROQUINA

L. Diego i L. Robert

5

DISPENSACIÓ NO PRESENCIAL DE MEDICACIÓ HOSPITALÀRIA DE DISPENSACIÓ AMBULATORIA DURANT LA PANDEÀMIA COVID19. UNA OPORTUNITAT PER UNA INTEGRACIÓ PROFESSIONAL EN BENEFICI DELS PACIENTS

C. Roure

10

Farmacoterapèutica

NOVA FORMULACIÓ DE GLUCAGÓ INTRANASAL PEL TRACTAMENT D'HIPOGLUCÈMIES GREUS EN PACIENTS AMB DIABETIS MELLITUS

N. Socoró i M. Rovira

13

El CIM informa

EFFECTE DE LA TEMPERATURA EN L'ESTABILITAT DELS MEDICAMENTS

M. Lorenzo

17

Casos Clínics

UTILITAT DEL GENOTIPAT DE UGT1A1 PER PREVENIR LA TOXICITAT INDUÏDA PER IRINOTECÀ EN UN PACIENT PEDIÀTRIC

L. López-Vinardell, P. Riera, M. Riba i E. Fernández

23

DÈFICIT DE N-ACTILGLUTAMAT SINTASA TRASTORN DEL CICLE DE LA UREA

N. Mas, M. Villaronga i C. Latre

27

Salut Pública

L'ERADICACIÓ MUNDIAL DE LA POLIOMELITIS I LA TRAGÈDIA DE LA POLIOMIELITIS I LA SÍNDROME POST-POLIO A ESPANYA. LA POLIOMIELITIS I LA SEVA ERADICACIÓ (1 PART)

F. Parrilla

31

L'INICI DE LA PANDEÀMIA DE COVID-19 A CATALUNYA I EL BROT DE COVID-19 A LA CONCA D'ODENA

F. Parrilla

39

Alimentació i Nutrició

CONSELL EN ALIMENTACIÓ INFANTIL BASAT EN L'EVIDÈNCIA

M. Martínez, C. González, J. Abizanda, N. San Onofre i A. Bach-Faig

45

Plantes Medicinals

ESCUTELARIA DE VIRGINIA (SCUTELLARIA LATERIFLORA) UNA PLANTA PER L'ANSIETAT?

M. J. Alonso

50

Farmacèutics Innovadors

J. Boatella

53

Editorial

J.M. Llop

Passada la primera fase aguda de la pandèmia, quan la intensitat ha començat a disminuir, a Catalunya s'han posat en marxa una sèrie d'avaluacions cada vegada més consistents en el camp de la prevenció i del tractament de la COVID-19. A casa nostra, l'impacte ha estat força important ja que, en data 10 d'agost i des que va començar el brot, s'han registrat 87.810 casos confirmats amb prova PCR o test ràpid, 5.082 ingressats hospitalaris, 706 ingressats en unitats de cures intensives i 12.829 defuncions.

Tant a Catalunya com a la resta de l'Estat espanyol, després d'haver tingut pràcticament controlada l'expansió, el repunt de la pandèmia ha estat important. Aquest fet ha obligat a reforçar les polítiques de prevenció amb una campanya proactiva de cribratges massius en territoris on hi ha hagut un augment de positius. Caldrà veure si serà possible controlar o, si més no, estabilitzar la corba de contagis. A hores d'ara, les eines que tenim són limitades.

A mitjà termini i des d'una perspectiva estratègica, aquestes polítiques han de ser reforçades amb les de recerca científica per identificar fàrmacs antivírics nous i vacunes eficients, també amb l'avaluació de l'efectivitat dels nous avenços farmacològics, de salut pública i assistencials. Unes estratègies que afecten molts àmbits, entre altres, la farmàcia.

L'OMS ja ha avisat que el nou coronavirus podria esdevenir un patògen endèmic i per això hi ha tantes esperances dipositades en la vacuna, però també sabem que aquesta vacuna encara pot trigar mesos a arribar, circumstància que deixa els tractaments mèdics com a única arma disponible per combatre el patògen, sobretot ara que sabem que la seroprevalença (el nombre de persones que ha superat la malaltia) és relativament baixa.

En els últims mesos, els estudis de tractaments factibles s'han multiplicat i també ho han fet les alertes sobre possibles efectes adversos. El portal clinicaltrials.gov porta el compte dels assajos clínics. En el moment de redactar aquest article n'hi havia més de 1.500. Alguns medicaments són esperançadors, l'eficàcia d'altres encara està per provar. Es calcula que a tot el món hi ha uns 200 fàrmacs en vies d'investigació per combatre la SARS-CoV-2, la majoria dels quals són antivirals, encara que també hi ha nombrosos exemples de tractaments que combaten els estralls provocats per l'actuació del virus en el sistema immunitari, o bé tractaments d'anticossos monoclonals. A hores d'ara, comença a haver-hi evidència consolidada de la millora obtinguda amb antivirals com el redemsvir i també del tractament de les seqüeles derivades amb dexametasona en les complicacions inflamatòries en la fase aguda de la malaltia.

Atès aquest escenari i en la línia que apuntàvem en el número anterior, obrim una secció sobre la COVID-19 que recollirà la informació rellevant referent a la pandèmia, els resultats dels nous tractaments i l'aportació de la farmàcia en la prevenció i la gestió. Volem anar avançant en les dues línies, la prevenció i el tractament, i és per aquest motiu que en aquesta *Circular* incloem tres articles, dos dedicats a cada un d'aquests aspectes i un tercer que aborda l'adaptació dels circuits per la dispensació no presencial de medicació ambulatoria hospitalària en temps de pandèmia.

Actualitat COVID-19

Consideracions a l'entorn de la informació i la presa de decisions farmacoterapèutiques durant la pandèmia. A propòsit de la hidroxicloroquina

L. Diego, Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat).

L. Robert, Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat).

“La vida només es pot entendre mirant enrere, però només es pot viure mirant endavant”

Søren Kierkegaard

En el context d'una crisi sanitària, la història de la hidroxicloroquina en el tractament de la COVID-19 és un exemple magnífic que il·lustra els canvis en la disseminació de la informació i la presa de decisions no racionals basades més en l'emoció que en l'evidència o la ciència.

En les primeres setmanes de la pandèmia, a falta d'un medicament amb eficàcia provada per tractar la COVID-19, amb la capacitat dels hospitals al límit i a les portes del col·lapse del sistema sanitari, la publicació d'una sèrie de casos de pacients de Marsella que havien rebut hidroxicloroquina (amb azitromicina o sense) va generar una gran expectació¹ i alguns clínics van començar a fer servir aquest medicament de forma empírica en espera de tenir dades sòlides sobre l'eficàcia². Aquests resultats van ser amplificats pels mitjans de comunicació, les xarxes socials i el suport de personatges de la vida pública com Elon Musk o Donald Trump que van dir públicament que la hidroxicloroquina “representaria un abans i un després en la història de la medicina”. Això va fer que es desaparessin les cerques a internet per comprar aquest medicament i en qüestió de dies la premsa informava de la mort d'un home per intoxicació involuntària amb fosfat de cloroquina, un producte d'aquar³⁻⁵.

Paral·lelament, l'FDA va emetre una autorització d'emergència per usar d'aquest fàrmac en la COVID-19, circumstància que en va fer augmentar la demanda i va provocar una manca de subministrament global que comprometia el tractament de pacients amb malalties com el

lupus en què, a diferència de la COVID-19, l'eficàcia de l'hidroxicloroquina sí que està ben establerta⁶.

A primers de juny, la prestigiosa revista The Lancet es va veure immersa en un gran escàndol científic, conegut popularment com el Lancet Gate. Havia publicat en obert i sense un procés de revisió extern per parells, un estudi observacional que conclouia que l'ús d'hidroxicloroquina anava associat a un augment de mortalitat i de la freqüència d'arítmies cardíques⁷. Aquest estudi va tenir conseqüències negatives en altres que estaven en curs. A més, un equip de científics de Barcelona va qüestionar diferents aspectes de la publicació i The Lancet va posar en marxa una investigació que tancava el més gran escàndol científic de la pandèmia amb la retirada de l'estudi i d'un altre publicat pels mateixos autors al New England Journal of Medicine⁸.

Finalment, van sortir publicats els primers estudis preliminars que permetien clarificar el paper de la hidroxicloroquina i confirmar que no afegia cap benefici als pacients ingressats⁹ i que tampoc no era eficaç en la profilaxi post-exposició¹⁰. L'FDA va suspendre l'autorització d'emergència¹¹ i altres estudis com per exemple, una branca de tractament de l'estudi SOLIDARITY de l'OMS, també es van aturar². A dia d'avui, l'ús d'hidroxicloroquina ja no està recomanat en el tractament de la COVID-19 atesa la manca d'evidència i els potencials riscos identificats¹³. Una metanàlisi en un total de 2.354 pacients tractats amb hidroxicloroquina, amb azitromicina o sense, va concloure que aquest fàrmac no té eficàcia com a antiviral, que no millora l'evolució clínica dels pacients ni la mortalitat i que a més s'associa a una major incidència d'efectes adversos¹⁴.

Introducció

L'efecte de la pandèmia de la COVID-19 ha estat devastador. A dia d'avui es calcula que més de 20 milions de persones se n'han contagiats i que la infecció per SARS-CoV-2 ha provocat la mort de més de 700.000 individus arreu del món. El confinament de quasi tres quartes parts de la població mundial ha tingut conseqüències importants que han determinat que a hores d'ara estiguem en un moment d'una gran incertesa mèdica, econòmica i social.

Des d'un punt de vista sanitari, la pandèmia ha tingut una evolució rapidíssima i en conseqüència, la possibilitat de proporcionar una resposta adequada ha estat molt complexa. La situació d'emergència sanitària ha obligat a actuar i a prendre decisions de forma ràpida en un context de gran incertesa. Per una banda, es tractava d'una malaltia greu, descrita només pocs mesos abans, de la que no es disposava de medicaments amb eficàcia demostrada. Avui, amb més informació i amb una certa perspectiva de les setmanes més dures, som capaços de mirar enrere i saber que algunes de les decisions farmacoterapèutiques han estat basades en l'emoció més que en la ciència o en la raó¹⁵.

És fàcil mirar el passat des del futur i aquest article no busca jutjar sinó reflexionar sobre la informació i la presa de decisions farmacèutiques i terapèutiques en el context de l'emergència sanitària. Revisem alguns dels canvis produïts en la generació de la informació científica en el transcurs de la pandèmia i alguns dels biaixos cognitius que sovint es produeixen en la pràctica clínica, amb l'objectiu d'aplicar a una segona onada tot allò que hem après i evitar repetir errors.

La informació farmacoterapèutica en temps de pandèmia

La pandèmia ha modificat el patró de la cerca d'informació científica sobre la malaltia i els tractaments farmacoterapèutics. Al principi de la crisi, quan només teníem escasses dades de l'experiència acumulada a la Xina i a Itàlia, els professionals van recórrer a la limitada informació publicada a les revistes mèdiques, però les xarxes socials i les eines de missatgeria van jugar un paper clau per compartir i accedir en temps real a protocols

d'actuació, a videotutorials i a opinió d'experts¹⁶. A més, els mitjans de comunicació van tractar de forma exhaustiva la informació mèdica relacionada amb la COVID-19, van aprofundir en aspectes del tractament farmacològics, no necessàriament sempre de forma rigorosa i equilibrada, i van obrir un debat sobre l'eficàcia i l'accés als medicaments que generalment estava circumscrit a l'aspecte tècnic.

En el camp de les publicacions científiques, la necessitat de conèixer millor el curs natural de la malaltia, de donar resposta al dubte clínic i de compartir experiències, ha propiciat una producció científica sense precedents. Al principi de la pandèmia, PubMed no tenia més de 500 articles sobre la COVID-19 i actualment, cinc mesos després, en té més de 39.000 indexats. Tot i la gran quantitat de informació, no ha estat fins a final del mes de juny que han estat publicades de forma preliminar les primeres evidències sòlides d'alguns tractaments en la gestió de la COVID-19. Ara sabem que la dexametasona redueix la mortalitat en pacients greus¹⁷, que el remdesivir podria accelerar la recuperació de pacients ingressats^{18,19} i que com dèiem abans no hi ha lloc per a la hidroxicloroquina. La pandèmia ha incentivat la publicació i alhora ha reactivat el debat "quantitat vs qualitat" en la recerca mèdica. En aquest sentit, una anàlisi recent confirma que tot i que el nombre d'assajos clínics sobre la COVID-19 creix de forma exponencial, sembla que només tres de cada deu estudis seran capaços de generar evidència de qualitat²⁰.

La gran quantitat d'informació difosa en diferents àmbits i canals de comunicació ha dut a una situació de sobrecàrrega informativa o d'"influxació". Contràriament al que podríem pensar, més informació no significa sempre una informació millor. Alguns estudis demostren precisament que el fet de tenir una gran quantitat d'opcions pot paralitzar les persones a l'hora prendre una decisió o fins i tot portar-les a prendre decisions en contra dels seus interessos²¹.

En la mateixa línia, amb aquest excés d'informació, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha definit el terme *infodèmia* com la sobreabundància d'informació que, correcta o no, enganyosa o falsa, s'ha divulgat de forma

generalitzada i ràpida entre tota la societat^{22,23}.

En aquest context de crisi i sobrecàrrega informativa la informació compartida és essencial per articular conductes individuals col·laboratives i precisament la pandèmia ha propiciat una gran solidaritat i col·laboració. Algunes organitzacions i institucions han posat en marxa portals i hubs per divulgar activitats de *content curation* que seleccionen, classifiquen i difonen la informació rellevant i de qualitat amb objectiu de filtrar les dades i accedir de forma senzilla a la informació essencial. *Lit Covid* per exemple, és un *hub* que recull totes les publicacions científiques indexades sobre la COVID-19 i també l'AHFS i l'SEFH, entre d'altres, compten amb un centre de recursos que recull la informació farmacoterapèutica rellevant per donar suport a la farmàcia clínica.

Cal reconèixer els esforços duts a terme aquests mesos. Per una banda, els científics mai no havien treballat tan de pressa per sintetitzar i oferir la millor evidència, actualitzada a temps real, com han fet, per exemple, el CEBM d'Oxford o la Cochrane. D'altra banda, mai abans les grans revistes mèdiques havien fet un exercici de generositat tan gran com és oferir tots els continguts relacionats amb la COVID-19 en obert i de forma gratuïta.

Però l'altra cara de la moneda és que la urgència per obtenir resultats i publicar no està exempta de riscos. Les publicacions científiques exigeixen rigor i el rigor requereix temps. En un context de crisi, fins i tot les revistes mèdiques més prestigioses relaxen el criteri de publicació i acceleren la revisió per parelles²⁴. A més, la pandèmia ha introduït canvis en la divulgació de la informació científica i les publicacions en forma de *preprints* (versió preliminar de l'article sense revisió per parelles) han proliferat de forma extraordinària en els últims mesos²⁰. Per tant, hem de recordar que sacrificar el rigor en nom de la urgència pot tenir conseqüències importants com ja hem vist en el cas del *Lancet Gate*.

Presa de decisions farmacoterapèutiques durant la crisi sanitària

Una crisi sanitària requereix prendre decisions clíniques i actuar de forma ràpida en un context d'una incertesa elevada i d'una informació limitada. Els professionals sanitaris tenen la missió de millorar la salut dels pacients

i això els fa actuar, però al mateix temps la seva formació en el mètode científic els compromet a aplicar la medicina basada en l'evidència que en definitiva vol dir incorporar a la pràctica, la millor evidència, l'experiència clínica, el context i les preferències del pacient¹⁵.

L'emergència sanitària ha afavorit la utilització de medicaments experimentals, sense la indicació i el context d'un assaig. Ha modificat estratègies terapèutiques de forma ràpida sobre la base d'experiències anecdòtiques, sèries de casos o estudis observacionals que haurien de servir per generar hipòtesis a contrastar posteriorment en un assaig clínic. Esperar a tenir els resultats d'un assaig clínic requereix temps, no obstant això és possible aplicar estratègies en què la manca d'evidència no paralitzi (infoesclerosi) i que permeti actuar i al mateix temps aprendre i millorar en el coneixement de la situació^{24,25}.

En el context d'un clima altament emocional, aplicar mesures de suport general (i no administrar medicaments sense eficàcia demostrada) ha estat percebut com "no fer res" i proporcionar un tractament subòptim a pacients crítics quan en realitat era l'opció terapèutica que oferia la millor evidència¹⁶. Davant de la falta de proves clares dels beneficis d'un tractament, sempre ha de prevaldre el principi ètic de no causar dany. Però, per què la pandèmia va fer que la presa de decisions afavorís el tractament empíric i no aquells tractaments basats en l'evidència? L'explicació és que en situacions de sobrecàrrega informativa i d'ansietat relacionada amb la incertesa, les persones prenem decisions en una situació de biaixos cognitius^{15,26}. Aquests biaixos generen una perspectiva parcial dels fets que distorsiona la percepció d'allò que és evident i fan prendre decisions no racionals que poden ser subòptimes²⁷. En la pràctica clínica s'han identificat una sèrie de biaixos cognitius que afecten la forma en què els professionals sanitaris prenen les decisions clíniques. Els més rellevants són:

- *Biaix d'intervenció*. Tendència inconscient dels professionals sanitaris a intervenir, ja sigui amb medicaments o proves diagnòstiques, quan la no intervenció seria una alternativa raonable o fins i tot millor¹⁵. Hem d'abandonar la falsa creença que la por a no administrar un medicament sense evidència ve a ser el

mateix que “no fer res”¹⁶. En medicina, estratègies diverses com Choosing Wisewly, Slow Medicine o l'Essencial, han demostrat que en determinades situacions “MENYS ÉS MÉS”.

- **Biaix del pensament màgic.** Procés de raonament, deducció i conclusió que porta a prendre decisions basades en allò que seria desitjable en comptes de comprovar i basar-se en l'evidència o el raonament. Per exemple, si administrem un medicament sense evidència amb l'esperança que sigui efectiu, si el pacient millora direm que és a causa del medicament i si el pacient mor, pensarem que ha estat la gravetat de la infecció o el curs natural de la malaltia, però no que ha estat conseqüència del medicament.
- **Biaix de disponibilitat.** Tendència a atribuir més pes a la darrera informació ja que és la que recordem més fàcilment²⁸. En medicina, aquest biaix tendeix a infradiagnosticar les malalties poc freqüents i a sobrediagnosticar les més habituals. Per exemple, durant una epidèmia de grip, és relativament senzill diagnosticar grip en un pacient amb dispnea i que s'escapi el diagnòstic d'embòlia pulmonar.
- **Biaix de confirmació.** Inclinaçió inconscient a afavorir la informació que confirma la nostra hipòtesi i rebutjar o ignorar aquella que és contradictòria i que la qüestiona²⁸. El biaix de confirmació és freqüent durant el diagnòstic i implica interpretar la informació recopilada en la visita mèdica perquè encaixi en el diagnòstic preconcebut.
- **Biaix de l'estatus quo.** Biaix que porta a prendre decisions que perpetuen la situació donada²⁹. És el responsable de la gran quantitat de temps que triguen els clínics a abandonar una pràctica, un cop adoptada, quan l'evidència demostra que no té valor.

Tenint en compte la presència de biaixos cognitius, especialment en un context d'incertesa i urgència, cal que els professionals sanitaris sàpiguen quins són els més freqüents en la pràctica clínica i com poden afectar les decisions que prenen. Tot i que identificar-los no garanteix necessàriament que deixin d'interferir en les decisions, pot ajudar a mitigar, com a mínim en part, els efectes dels biaixos més freqüents²⁷.

Com prendre decisions farmacoterapèutiques en una crisi sanitària?

1. Avaluar l'evidència disponible des d'un escepticisme saludable^{25,27}

Ser crític i escèptic amb l'evidència disponible i tenir en compte els aspectes següents²⁴:

- Ponderar la millor evidència disponible sense caure en una “infoesclerosi” (paràlisi a l'hora de prendre decisions per falta d'evidència).
- Saber identificar l'evidència publicada *peer review* d'aquella que no ho és.
- Ser conscient que en una situació de crisi, fins i tot les millors revistes mèdiques rebaixen els estàndards de publicació.
- Mantenir-se al dia i avaluar de forma continuada l'evidència d'allò que es publica.
- Prendre decisions en equips multidisciplinaris que aportin una visió polièdrica.

2. Identificar els biaixos cognitius

De vegades, especialment en situacions d'urgència i incertesa, les persones incorporen biaixos cognitius que alteren la capacitat de prendre decisions racionals. Els clínics haurien d'acceptar la incertesa de forma racional i ser capaços de reconèixer el biaixos que es produeixen més assíduament en la pràctica clínica (biaix d'intervenció, de disponibilitat, de confirmació, de l'estatus quo, de pensament màgic, etc.) per intentar reduir-ne l'impacte sobre la presa de decisions^{15,26}.

3. L'ús de tractaments experimentals s'ha de restringir al context d'un assaig clínic

És un imperatiu ètic i moral ja que és l'única forma de conèixer el benefici/risc d'una intervenció. Els estudis observacionals o les series de casos són els nivells més baixos de l'evidència i només s'haurien d'utilitzar per generar hipòtesis que s'han contrastar en un assaig clínic. Utilitzar medicaments experimentals de forma indiscriminada a fora d'un assaig clínic com ha passat amb la hidroxicloroquina, no és gratuït: genera problemes ètics, no sabem si beneficia el pacient, provoca situacions de desproveïment i compromet recursos per a altres pacients en què l'eficàcia del tractament està demostrada³⁰.

Conclusió

Vivim una crisi sanitària, econòmica i social que requereix actuar amb rapidesa i determinació, però amb precaució. A una certa distància dels moments més complicats i durs de l'emergència sanitària, l'anàlisi de la situació ens ha d'ajudar a aprendre de l'experiència viscuda i evitar repetir errors. En el futur i en l'eventualitat d'una segona onada, hem de ser capaços d'avaluar l'evidència de forma crítica per

decidir quin és el millor tractament disponible i assumir que en determinades situacions "no fer res" pot ser la millor opció terapèutica disponible. En aquesta crisi, els professionals sanitaris, particularment els clínics, han de ser un referent de la presa de decisions i identificar quins biaixos cognitius els poden afectar més.

BIBLIOGRAFIA

- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949.
- Juurink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192(17):E450-E453.
- Bento A, Coady Wing TN, Lozano-Rojas F, Ahn Y-Y, Simon K. Evidence from internet search data shows information-seeking responses to news of local COVID-19 cases. *PNAS*. 2020;117(21):11220-2.
- Liu M C, TL DM, AS K, JW. A. Internet Searches for Unproven COVID-19 Therapies in the United States. *JAMA Intern Med Publ online April 29, 2020 doi101001/jamainternmed20201764*. 2020;
- Effenberger M, Kronbichler A, Shin JI, Mayer G, Tilg H, Perco P. Association of the COVID-19 pandemic with Internet Search Volumes: A Google Trends™ Analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;95:192-297.
- Saitz R, Schwitzer G. Communicating Science in the Time of a Pandemic. *JAMA*. 2020. . doi:10.1001/jama.2020.12535
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1820.
- Funck-Brentano C, Nguyen LS, Salem JE. Retraction and republication: cardiac toxicity of hydroxychloroquine in COVID-19. *Lancet*. 2020 18;396(10245):e2-e3.
- Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020.07.15.20151852; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-525.
- US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. June 15, 2020. Disponible a: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and> (Access 25/7/2020).
- WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. Disponible a: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> (Accès 30/7/2020)
- Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament del Servei Català de la Salut. Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2 Recomanacions de tractament farmacològic de pacients. Disponible a: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgiatiu/recull-protocol-pneumonia.pdf. Accés 29/7/2020
- Chacko J, Brar G, Premkumar R. Hydroxychloroquine in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.05.14.20101774; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20101774>
- Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. Covid-19 - A Reminder to Reason. *N Engl J Med*. 2020;383(3):e12.
- Estella A, Garnacho-Montero J. Del empirismo a la evidencia científica en el tratamiento con antiviricos en los casos graves de infección por coronavirus en tiempos de epidemia. *Med In*. 2020. DOI: 10.1016/j.medin.2020.04.009
- RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Online ahead of print.
- Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. *N Engl J Med*. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569.
- Nature Index. Coronavirus research publishing: The rise and rise of COVID-19 clinical trials. Disponible a: <https://www.natureindex.com/news-blog/the-top-coronavirus-research-articles-by-metrics>. Accés 25/7/2020
- Iyengar S, Lepper MR. When Choice is demotivating: Can one desire too much of a good thing?. *J Pers & Soc Psychol*. 2000. 79:6 (995-1006)
- OMS. Primera Conferencia de la OMS sobre Infodemiología [Internet]. 2020 [citad 27 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2020/06/30/default-calendar/1st-who-infodemiology-conference>
- Starbird K, Spiro ES, Koltai K. Misinformation, Crisis, and Public Health—Reviewing the Literature. *Social Science Research Council, MediaWell*. [Internet]. 2020 [citad 27 juliol 2020]. Disponible a: <https://mediawell.ssrc.org/literature-reviews/misinformation-crisis-and-public-health/versions/v1-0/>
- Alegre del Rey EJ. Incorporar la evidencia en tiempos del COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR*. 2020
- Cañas M, Urtasun MA. La evidencia en tiempos de coronavirus (COVID-19). *Evid Actual Pract Ambul*. 2020;23(1):e002057
- Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. *Science* 1974;185:1124-1131.
- Bhatti A. Cognitive bias in clinical practice – nurturing healthy skepticism among medical students. *Adv Med Educ Pract*. 2018; 9: 235–237.
- O'Sullivan ED, Schofield SJ. Cognitive bias in clinical medicine. *J R Coll Physicians Edinb* 2018; 48: 225–232
- Suri G, Sheppes G, Schwartz C, Gross JJ. Patient Inertia and the Status Quo Bias: When an Inferior Option Is Preferred. *Psychol Science*. 2013; 249:1763-1769
- Roberts DM, Bennett A. COVID-19 and the quality use of medicines: evidence, risks and fads. *Aust Prescr* 2020;43:78–80

Actualitat COVID-19

Dispensació no presencial de Medicació hospitalària de dispensació ambulatoria durant la pandèmia COVID19. Una oportunitat per una integració professional en benefici dels pacients

C. Roure, directora de farmàcia i adjunta de la Direcció Assistencial, Consorci Sanitari de Terrassa, ex presidenta de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica.

La pandèmia ha obligat tot el sistema sanitari a introduir a marxes forçades canvis disruptius que fa un temps no hauríem pogut ni imaginar. En els darrers sis mesos, la integració assistencial, el treball interdisciplinari, l'atenció centrada en el pacient i la telemedicina han avançat més que en els últims cinc anys. Sempre és bo aprendre d'allò que ens toca viure, però ara més que mai seria imperdonable tornar a "la normalitat anterior" sense reflexionar i treure profit d'allò que hem après i d'allò que continuem aprenent. Des de cap punt de vista, ningú encara no sap exactament quin serà l'abast d'aquesta crisi, ni en magnitud ni en durada, així que farem bé d'analitzar-la amb la ment ben oberta i lliure d'apriorismes i prejudicis.

Una de les coses que hem après és la importància del treball interdisciplinari, una modalitat que ha estat clau per afrontar el tsunami de la pandèmia. Com qualsevol altre col·lectiu professional, els farmacèutics estem obligats a plantejarnos si podem fer la nostra feina d'una altra manera per obtenir resultats millors.

En el context de la resposta a l'epidèmia de Sars-CoV-2, en plena etapa de confinament, de manera excepcional i transitoria, les autoritats van permetre la dispensació no presencial de medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria (MHDA). L'objectiu era reduir el risc de contagi en un moment en què les visites a les consultes externes també havien passat a ser no presencials o s'havien ajornat. La resposta a aquest repte va ser heterogènia i cada hospital es va organitzar de la millor manera que va poder per evitar que els pacients més vulnerables, els immunodeprimits o aquells que tenien problemes de mobilitat haguessin de desplaçar-se al centre hospitalari amb l'única finalitat de recollir la medicació.

Alguns van optar per fer arribar la medicació als pacients mitjançant l'enviament a les farmàcies comunitàries gràcies al circuit que els col·legis farmacèutics van organitzar amb la col·laboració de la distribució farmacèutica, altres van

triar l'enviament al domicili mitjançant xarxes de voluntaris o d'empreses de missatgeria, alguns van recórrer a la distribució per via dels centres d'atenció primària i altres es van decantar per combinar els diversos canals de distribució disponibles en funció de les necessitats de cada pacient.

Un cop passat el període d'alarma, el Ministeri de Sanitat va publicar un Reial Decret¹ que autoritza les comunitats autònomes a prorrogar aquesta dispensació no presencial d'MHDA mentre hi hagi una situació sanitària excepcional com la d'ara, per protegir la salut pública quan la situació clínica, de dependència, de vulnerabilitat o de risc del pacient o la distància del centre sanitari ho faci recomanable. El text diu que la dispensació s'ha de produir en centres sanitaris o en establiments sanitaris autoritzats a fer el lliurament més pròxims al domicili del pacient o directament al seu domicili.

El 2 de juliol passat, en un debat organitzat per la Societat Catalana de Farmàcia Clínica, vàrem tenir l'oportunitat de fer una reflexió conjunta sobre aquest tema a partir de les experiències de tres hospitals diferents que havien optat per solucions diverses. Tot i la diversitat de les solucions adoptades pels tres hospitals, la variabilitat no va ser producte de les preferències dels professionals o els seus interessos corporatius, sinó de les necessitats dels pacients atesos, de les característiques del territori i dels recursos organitzatius disponibles de cada centre.

- L'Hospital del Mar, situat en un entorn urbà amb una gran quantitat de pacients amb MHDA, va fer una aposta clara per la dispensació a través del circuit de la distribució farmacèutica i les farmàcies comunitàries. Per fer això, va adaptar el seu sistema d'informació logística d'MHDA per facilitar la gestió de gairebé 500 farmàcies, i va aprofitar per incorporar la videoconsulta integrada a la història clínica del pacient perquè inclogués també la telefarmàcia a l'atenció

farmacèutica.

- L'Hospital de Palamós, que forma part d'una organització sanitària integrada, va aprofitar la xarxa d'atenció primària pròpia i el fet de tenir una única història clínica, per crear un circuit interdisciplinari de lliurament de medicació amb un referent d'MHDA a cada CAP que treballa en estreta col·laboració amb tècnics de farmàcia i farmacèutics de l'hospital i va arribar a dispensar no presencialment al 60% del pacients amb MHDA.
- L'Hospital de Manresa, referent de tota la Catalunya central, amb una població majoritàriament rural i envellida que viu en nuclis petits, amb gran dispersió geogràfica i dificultats per desplaçar-se a farmàcies o centres de salut, es va decantar pel lliurament a domicili. Motius addicionals d'aquesta decisió van ser una afectació forta de la pandèmia en aquesta àrea i la importància especial que té la privacitat de la dispensació d'aquest tipus de medicació en el món rural on l'anonimat és molt més difícil de mantenir.

El debat, que podeu visionar en aquest enllaç (https://youtu.be/Jd09a1_nvqA), i que vaig tenir la oportunitat de moderar, va comptar també amb la participació del vocal de farmàcia comunitària de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica que va ampliar i completar la perspectiva professional farmacèutica, i la coordinadora de treball social del Consorci Sanitari de Terrassa que ens va acostar al món del pacient, al seu entorn i a les seves necessitats.

Durant el confinament, més de 1.000 farmàcies es van oferir a col·laborar en la dispensació d'MHDA a més de 3.000 pacients de 17 hospitals diferents, de manera totalment altruista i amb una gran capacitat d'adaptació a les necessitats que anaven detectant com la creació d'una plataforma electrònica per a la gestió. A finals d'agost, es van superar els 6.000 lliuraments d'MHDA, especialment a la província de Barcelona, però també a Girona, Lleida i Tarragona i en aquest moment treballen conjuntament amb la distribució per buscar sistemes que redueixin la càrrega addicional de feina que representa per als hospitals la preparació dels lliuraments a les farmàcies.

Una figura potser poc coneguda entre els farmacèutics d'hospital és la del treballador social sanitari que és qui

s'encarrega d'avaluar el grau de fragilitat social dels pacients i del seu entorn i identificar-ne les necessitats amb l'objectiu de prevenir la claudicació familiar i social, reduir les barreres socials que repercuteixen en l'adherència als tractaments i en l'agudització de la malaltia. La valoració social dels pacients i de l'entorn en cada moment que fan els professionals experts en aquesta tasca també pot ajudar a individualitzar la millor opció de lliurament de la medicació. D'aquesta manera podem arribar a aconseguir una equitat, que recordem que no és fer el mateix a tothom sinó que tothom tingui accés als mateixos drets encara que sigui per camins diferents.

La definició d'una assistència sanitària basada en el cost (value based healthcare), que Michael Porter recull en el llibre *Redefining Health Care*², és el quocient entre la valoració del conjunt de resultats finals rellevants per al pacients, dividits pel cost dels mitjans per aconseguir-los. Segons Porter, en qualsevol camp, millorar el resultat final depèn de tenir un objectiu compartit que uneixi els interessos i les activitats de totes les parts. En l'àmbit sanitari, però, les parts interessades tenen una infinitat d'objectius sovint divergents. La manca de claredat sobre aquests objectius porta a enfocaments divergents i a un progrés lent en la millora dels resultats. Aconseguir valor per als pacients s'ha de convertir en l'objectiu comú de l'atenció sanitària en general i de la farmacèutica en particular.

Per tant, veiem que, en la dispensació no presencial, realitats diferents requereixen solucions diferents. En qualsevol cas, és important garantir la integritat del circuit validat des d'una perspectiva sanitària, però cal defugir simplificacions excessives i visions o interessos corporatius o personals i centrar-se en allò que necessita cada pacient per poder accedir al tractament sense posar en risc la seva salut i de la manera més eficient possible per al sistema.

Del treball en equip dels professionals diferents: farmacèutics dels diversos entorns professionals, tècnics, administratius, metges, infermeres i també treballadors socials, n'obtidrem el millor resultat sempre que tots treballem en pro de l'interès i les necessitats dels pacients. Només així aconseguirem generar una atenció farmacèutica més valuosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19 «BOE» núm. 163, de 10/06/2020.
2. Michael E Porter and Elizabeth Olmsted Teisberg. 2006. *Redefining health care: creating value-based competition on results*. Boston, Mass: Harvard Business School Press, ISBN 1 59139 7782.

El farmacèuticonline sempre al teu costat

www.farmacèuticonline.com

COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

Dermatitis atòpica infantil
Quins són els factors que l'empitjoren?

NOTÍCIES: < Data: 20/6/2019 La Vanguardia. Más de tres cuartas partes de la población mundial confían en las vacunas.

Píndoles de Nutrició
Com podem prevenir les intoxicacions per aliments?

Menú setmanal

El farmacèutic et recomana

L'actualitat setmana a setmana

Polis

Espai_escoles

MOCS

Sintomatologia de les parts del cos

... i molt més

FARMACOTERAPÈUTICA

Nova formulació de glucagó intranasal pel tractament d'hipoglucèmies greus en pacients amb diabetis mellitus

N. Socoró, resident Farmàcia Hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona.

M. Rovira, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra (CAPBSE).

La diabetis mellitus (DM) és una malaltia que a Espanya afecta al voltant d'un 14% de la població i que en gairebé la meitat de casos, no sap que la té¹. Aquesta prevalença augmenta amb l'edat, el sexe masculí, el nivell d'educació, l'obesitat, l'obesitat abdominal, la hipertensió, les dislipèmies i els antecedents familiars de diabetis¹.

Hi ha dos tipus de diabetis mellitus: la de tipus 1 (DM1) en què la producció d'insulina està disminuïda o és inexistent i la de tipus 2 (DM2) en què sí que hi ha síntesi d'insulina del pàncrees. El tractament de la DM1 es basa en l'administració diària de múltiples dosis d'insulina en règim basal + bolus o mitjançant bomba d'infusió subcutània contínua. A més, té aprovat l'ús d'anàlegs d'insulina ràpida per disminuir el risc d'hipoglucèmia. En el cas de la DM2, el tractament es fa esglaonadament amb prioritització de mesures higièniques i dietètiques i exercici físic abans de començar a tractar amb fàrmacs. Cal tenir en compte la presència de comorbiditats (malaltia cardiovascular ateroescleròtica, malaltia renal crònica i insuficiència cardíaca), el risc d'hipoglucèmia, el pes, els efectes secundaris, el cost i les preferències del pacient per seleccionar el fàrmac més adequat a cada pacient²⁻⁴.

El tractament farmacològic amb insulines, sulfonilurees o glinides pot provocar hipoglucèmies i augmentar la morbimortalitat dels pacients.

La hipoglucèmia es defineix com qualsevol episodi, amb símptomes o sense, en què els nivells plasmàtics de glucosa se situen per sota de 70mg/dL o 3.9 mmol/L. Es calcula que els pacients amb DM1 poden tenir una mitjana de dos episodis d'hipoglucèmia simptomàtica/setmana i un de greu a l'any mentre que els pacients

amb DM2 l'estimació d'hipoglucèmia greu és de 12 episodis/100 pacients/any⁵. Aquests episodis poden ser causats per dosis inadequades d'antidiabètics sumades a una alimentació insuficient i falta d'exercici físic. Les manifestacions clíniques d'una hipoglucèmia són entre altres: palpitations, sudoració, tremolors, taquicàrdia, pal·lidesa i fred cutani, midriasi, fatiga, parestèsies, cefalees, alteracions visuals, confusió o desorientació⁶. Els casos d'hipoglucèmies més greus es caracteritzen per alteracions neurològiques que si no es tracten poden tenir greus conseqüències com pèrdua de consciència, convulsions, alteracions cardíques, coma i fins i tot mort⁷. Les hipoglucèmies es classifiquen en:

- Hipoglucèmia greu. Requereix ajuda externa per administrar els hidrats de carboni, el glucagó o qualsevol altra mesura per recuperar el pacient.
- Hipoglucèmia simptomàtica documentada. El pacient presenta símptomes típics d'hipoglucèmia a més d'una concentració de glucosa plasmàtica inferior a 70 mg/dL.
- Hipoglucèmia asimptomàtica. Concentració de glucosa plasmàtica inferior a 70 mg/dL sense simptomatologia.
- Hipoglucèmia simptomàtica probable. Pacient amb simptomatologia d'hipoglucèmia a qui no se li determina la concentració de glucosa plasmàtica, però es creu que és inferior a 70 mg/dL.
- Hipoglucèmia relativa. Pacient amb simptomatologia d'hipoglucèmia però amb nivells de glucosa plasmàtica superiora a 70 mg/dL.

En cas d'hipoglucèmia, l'organisme té uns mecanismes d'acció basats en la inhibició d'alliberament d'insulina (acció alterada en els pacients amb DM) i de secreció

d'hormones contrareguladores per augmentar els nivells plasmàtics de glucosa que són: glucagó, adrenalina, hormona del creixement i cortisol^{5,6}.

El glucagó augmenta les concentracions de glucosa i activa els receptors hepàtics que estimulen la glicogenòlisi i, indirectament, la gluconeogènesi, que allibera glucosa pel fetge. La secreció d'adrenalina afavoreix la glicogenòlisi i la gluconeogènesi hepàtica i renal i fa disminuir l'ús perifèric de glucosa a més d'inhibir la secreció d'insulina de forma indirecta⁵.

ABORDATGE DE LA HIPOGLUCÈMIA

En els pacients amb DM1, l'educació terapèutica i l'autovigilància són indispensables per aconseguir un equilibri entre insulina, ingesta i activitat física. Caldria valorar l'ús d'una bomba d'infusió subcutània si el pacient presentés hipoglucèmies freqüents. A més, en aquests pacients és important calcular el contingut de carbohidrats dels àpats i consumir preferiblement aliments amb un índex glucèmic baix.

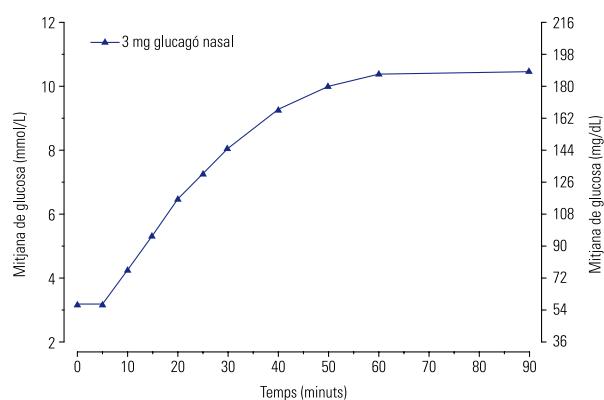
En cas d'hipoglucèmies lleus, si el pacient està conscient, actualment el tractament recomanat és prendre 15 g de glucosa i si la hipoglucèmia persisteix, repetir la presa passats 15 minuts. Els 15 g de glucosa es poden obtenir amb tres comprimits de glucosa de 5 g., dos sobres de sucre, tres cullerades de postres de sucre, 175 mL de suc o de refresc, una cullerada sopera de mel, un vas de llet, una peça de fruita o tres galetes⁵. No obstant això, en casos d'hipoglucèmia greu, quan el pacient està inconscient, es recomana administrar glucosa intravenosa (IV) o glucagó per via subcutània o intramuscular. Per administrar la glucosa IV es necessita personal entrenat perquè és una solució reservada a casos hospitalaris o a urgències mèdiques. Per tant, el glucagó injectable seria l'alternativa per a tots els usuaris. El problema és que no hi ha una presentació de glucagó injectable llesta per administrar sinó que és una formulació en pols per reconstituir en diversos passos, circumstància que augmenta el temps de la injecció, sobretot quan l'han de preparar persones no habituades. En el cas de pacients pediàtrics, a més, s'ha de tenir en compte l'ajust de dosi per pes per calcular el volum a administrar, circumstància que encara alenteix més el procés. Tant amb persones

entrenades com amb no entrenades, aquest procés resulta laboriós i comporta una infrautilització del glucagó. Per tot això, la nova presentació de glucagó intranasal ja preparada per administrar podria augmentar l'ús del fàrmac en casos d'hipoglucèmia greu⁷.

GLUCAGÓ INTRANASAL

El desembre de 2019, el dispositiu de glucagó intranasal (GIN) (Baqsimi®) va rebre l'aprovació de l'*European Medicines Agency* (EMA) de la Unió Europea, però encara està pendent de comercialització a Espanya. Està indicat en el tractament de la hipoglucèmia greu en adults, adolescents i nens a partir de quatre anys amb diabetis mellitus. El GIN és un dispositiu que es presenta en envasos unidosi de 3 mg de glucagó en pols que s'administra per via nasal en una sola fossa, i la dosi és la mateixa tant en nens com en adults. S'absorbeix de forma passiva a través de la mucosa nasal i no cal que el pacient inhali o respiri profundament després de l'administració. El refredat comú amb congestió nasal amb ús o no de descongestius nasals no afecta la farmacodinàmica del dispositiu. Quan arriba a la circulació, igual que passa en la presentació injectable, el glucagó activa els receptors hepàtics, estimula la glicogenòlisi i l'alliberament de la glucosa hepàtica. Perquè sigui efectiu, és necessària la disponibilitat de dipòsits de glicogen hepàtic, per aquest motiu, aquest fàrmac no és útil en hipoglucèmies derivades d'un dejuni prolongat o d'un consum excessiu d'alcohol. Un cop el pacient ha recuperat la consciència, es recomana que prengui glucosa

Figura 1. Mitjana de la concentració de glucosa al llarg del temps en pacients adults amb diabetis mellitus de tipus 1 després d'administrar 3 mg de glucagó intranasal



per via oral per reomplir els dipòsits de glicogen hepàtic. Després d'administrar GIN a pacients amb DM1, als cinc minuts els nivells de glucosa comencen a augmentar. En adults, passats 10 minuts, el nivell mitjà de glucosa ja és superior a 70mg/dL (figura 1)⁸.

L'ús de GIN encara no està estudiat en poblacions especials per la gran experiència clínica prèvia que hi ha de les altres formulacions. No està desaconsellat en pacients geriàtrics (>75 anys), en la població amb insuficiència renal o hepàtica, i la recomanació és la mateixa dosi. En situació d'embaràs o lactància també és possible l'ús. El glucagó no travessa la barrera placentària. No sabem si el glucagó s'excreta a la llet materna, però en tractar-se d'un pèptid no s'absorbeix en el tracte gastrointestinal, motiu pel qual és possible descartar cap efecte en el fetus⁷. L'FDA el classifica com a fàrmac de categoria B, sense risc per al fetus. La taula 1 descriu les característiques principals de les dues formulacions de glucagó.

L'eficàcia del GIN en pacients adults ha estat avaluada en un assaig clínic multicèntric, creuat, obert, aleatoritzat, de no inferioritat, amb 83 pacients d'edats compreses entre 18 i 65 anys, diagnosticats de DM1 (N=77) i DM2 (N=6) que comparava l'eficàcia de 3 mg de GIN amb 1 mg de glucagó intramuscular (GIM)⁷. Els episodis d'hipoglucèmia van ser induïts amb una infusió d'insulina fins a assolir nivells de glucosa inferiors

a 60mg/dL. L'anàlisi primària d'eficàcia en la cohort de DM1 va demostrar una eficàcia similar per revertir els casos d'hipoglucèmia en 30 minuts (98,7% del GIN versus 100% del GIM). Es va considerar eficaç un augment del nivell de glucosa per sobre de 70mg/dL o un increment de més de 20mg/dL del nivell hipoglucèmic de base. El temps fins a arribar a aquests nivells va ser 2-4 minuts més llarg en els pacients amb GIN; no obstant això, l'anàlisi no va tenir en compte el temps de preparació del glucagó injectable que es considera més de set vegades superior a la preparació del GIN⁹. En l'anàlisi conjunta de les dues cohorts de pacients amb DM1 i DM2, un 97,3% dels del grup de GIN van aconseguir revertir la hipoglucèmia en 30 minuts en comparació al 98,7% del grup de GIM⁷.

Per avaluar l'eficàcia en pacients pediàtrics es va fer un assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, doble cec, en 48 pacients d'entre 4 i 17 anys, amb DM1. Administraven glucagó als pacients cinc minuts després d'aconseguir un nivell de glucosa < 80 mg/dL, si era necessari l'aconseguien de forma induïda amb una bomba d'insulina. L'objectiu primari d'eficàcia va ser definit com un augment de 25 mg/dL de glucosa plasmàtica en 20 minuts. Es va demostrar una eficàcia del 100% amb l'administració de GIN (3 mg) i de GIM (0.5-1 mg en funció del pes) per revertir la hipoglucèmia. El temps fins a aconseguir el pic de glucosa va ser similar en ambdues administracions¹⁰.

Taula 1. Característiques de les dues formulacions de glucagó

	Glucagó injectable	Glucagó intranasal
Nom comercial	Glucagen Hypokit®	Baqsimi®
Forma farmacèutica	Pols i dissolvent per a solució injectable	Pols nasal
Indicacions terapèutiques	Tractament d'hipoglucèmies greus en nens (< 18 anys) i adults amb diabetis mellitus que reben insulina	Tractament d'hipoglucèmies greus en nens a partir de 4 anys i en adults amb diabetis mellitus
Indicacions diagnòstiques	Inhibició de la motilitat en exàmens del tracte gastrointestinal en adults	-
Via d'administració	Indicació terapèutica: subcutània, intramuscular Indicació diagnòstica: intravenosa	Nasal
Dosi	Adults i nens > 6-8 anys o pes >25 kg : 1 mg Nens ≤ 6-8 anys o pes ≤ 25 kg: 0,5 mg	3 mg
Reconstitució	Sí	No
Conservació	Nevera (2-8°C) o T° < 25°C durant 18 mesos Conservar en l'embalatge original per a protegir de la llum	T° < 30°C Mantenir l'envàs de dosi única en el tub precintat fins al moment d'usar per protegir de la humitat
Efectes adversos més freqüents	nàusees vòmits dolor abdominal	augment del llagrimig irritació del tracte respiratori superior nàusees cefalea vòmits

Posteriorment, es va fer un altre assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, obert i creuat, amb 70 pacients adults (<65 anys) amb DM1, per comparar l'eficàcia de 3 mg GIN i 1 mg GIM en la reversió d'hipoglucèmies (<60mg/dL) induïdes per insulina en 30 minuts, que va ser positiva al 100% en les dues presentacions⁷.

Hi ha publicats dos estudis prospectius, multicèntrics, oberts, de fase III, que avaluen l'efectivitat i la facilitat de l'ús actual del GIN en la pràctica habitual. El primer inclou 69 pacients adults diagnosticats de DM1 que en 14 mesos havien tingut 157 episodis d'hipoglucèmia moderada o greu espontània, que en un 96,2% dels casos es van poder revertir en 30 minuts després d'administrar 3 mg de GIN¹¹. El segon estudi amb 14 pacients pediàtrics (de 4 a 18 anys) amb DM1 de 6 mesos de durada, en els quals l'administració de 3 mg de GIN va revertir en menys de 30 minuts els 33 casos d'hipoglucèmia moderada (<54mg/dL) detectats¹². En ambdós estudis es va proporcionar el fàrmac a pacients i cuidadors a qui van

explicar com administrar el tractament. La majoria dels cuidadors van valorar la facilitat d'ús amb relació al glucagó injectable^{11,12}. A la mateixa conclusió arriba l'estudi de Yale et al, amb simulació d'hipoglucèmia en què 16 cuidadors entrenats i 15 no entrenats havien d'administrar GIN i GIM a maniquins en què destaca la facilitat i la preferència d'ús del GIN a la del GIM¹³.

En l'aspecte de la seguretat, les reaccions adverses més freqüents del glucagó són: nàusees (27%), cefalea (21%), vòmits (16%) (comunes en la presentació injectable) i altres pròpies de l'administració intranasal com: augment del llagrimaig (36%), irritació del tracte respiratori superior (34%), envermelliment dels ulls i coïssor (1-10%)^{7,8}.

Com a conclusió podem dir que el nou dispositiu de glucagó intranasal pot ser útil en els casos d'hipoglucèmies greus que requereixen una intervenció ràpida i eficaç ja que millora la facilitat i la simplicitat de l'administració en comparació als altres dispositius injectables disponibles actualment.

BIBLIOGRAFIA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
2. Escalada J, López de la Torre M. Novedades del tratamiento farmacológico en las recomendaciones de la ADA 2020 para diabetes mellitus. 2020. [Accés: maig 2020]. Disponible a: https://www.seen.es/Modul-GEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/986/060420_101837_8586629872.pdf
3. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona, Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. [Accés: maig 2020]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
4. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García Á, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010;26(5):331–8.
5. Mezquita-rama P, Reyes-garcía R, Moreno-pérez Ó, Mu M, Merino-torres JF, Gorgojo-Martínez JJ. Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(9):517.e1-517.e18.
6. Scheen AJ. La vignette diagnostique de l'étudiant diagnostic et évaluation d'une hypoglycémie chez le patient diabétique. *Rev Med Liege*. 2014;69(2):110–5.
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Baqsimi®. 2019. [Accés: maig 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/baqsimi-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. The European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency (EMA) Ficha técnica del medicamento Baqsimi. 2020;1–33. [Accés: maig 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_es.pdf
9. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, Piché CA, Dulude H, Sherr JL, et al. Intranasal glucagon for treatment of insulin-induced hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: A randomized crossover noninferiority study. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264–70.
10. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, Piché CA, Dulude H, Rickels MR, et al. Glucagon nasal powder: A promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):555–62.
11. Seaquist ER, Dulude H, Zhang XM, Rabasa-Lhoret R, Tsoukas GM, Conway JR, et al. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1316–20.
12. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, Zhang S, Reiner BJ, Piché CA, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1007–13.
13. Yale JF, Dulude H, Egeth M, Piché CA, Lafontaine M, Carballo D, et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(7):423–32.

EL CIM INFORMA

L'efecte de la temperatura en l'estabilitat dels medicaments

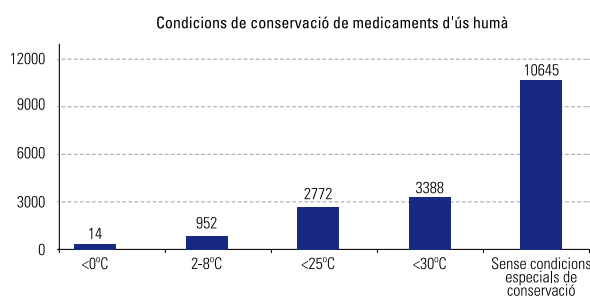
M. Lorenzo, farmacèutica, Centre Informació del Medicament, COFB

Els medicaments s'han de conservar en les condicions determinades de temperatura i d'humitat descrites a la fitxa tècnica. Els medicaments termolàbils són aquells que estan subjectes a unes condicions especials de conservació, és a dir, que per garantir-ne l'estabilitat fins a la data de caducitat que consta a l'envàs, és necessari mantenir la cadena de fred tot el període d'emmagatzematge, conservació, transport, distribució i conservació posterior al domicili del pacient. Aquestes condicions especials han de constar a l'envàs amb el símbol de nevera¹ ❄.

El farmacèutic és responsable de la qualitat dels medicaments mentre els té en custòdia per això no ha de dispensar mai cap producte afectat per una desviació de temperatura fins que no hagi investigat, justificat i documentat que aquesta desviació no afectarà la qualitat, la seguretat i l'eficàcia del producte.

Segons dades del BOT² de maig del 2020, d'un total dels 17.771 medicaments d'ús humà autoritzats i comercialitzats a Espanya, 952 requereixen una temperatura de conservació d'entre 2 i 8°C i 14 necessiten temperatures més baixes, de congelació. A més, 2.772 s'han de conservar a menys de 25°C i 3.388 ho han de fer per sota de 30°C. La resta no necessiten condicions especials de conservació. Segons la fitxa tècnica³, del total de medicaments, 1.562 no es poden congelar i 234 no poden ser refrigerats.

Figura 1. Temperatures de conservació dels medicaments



Què fa que un medicament sigui termolàbil i quin efecte produeix una interrupció de la cadena de fred?

- En la molècula, disminueix la potència per formar productes de degradació sense activitat farmacològica, disminueix la vida útil o la seguretat per formar productes de degradació tòxics.
- En la forma farmacèutica, com supositoris i òvuls, produeix alteracions organolèptiques.
- El mecanisme d'administració pot quedar alterat per canvis de temperatura com és el cas de les plomes d'injecció i determinats pegats transdèrmics.

Com a norma general, un augment de la temperatura produeix una acceleració de la velocitat de degradació.

Rangs de temperatura per conservar els medicaments termolàbils

Abans d'autoritzar-ne la comercialització, els medicaments són sotmesos a assajos d'estabilitat en unes condicions estandarditzades reconegudes internacionalment⁴. Les condicions de conservació establertes depenen d'aquests assajos.

Alguns d'aquests medicaments requereixen conservació en nevera, però un cop oberts es poden conservar a temperatura ambient. Alguns medicaments de preparació extemporània com alguns xarops infantils, estan subjectes a unes condicions diferents d'emmagatzematge un cop reconstituïts ja que s'han de conservar en nevera després d'afegir-hi l'aigua i el període de validesa queda circumscribit a un temps limitat.

La conservació de medicaments termolàbils ha de ser a una temperatura de 5°C +/-3°C (per tant, entre 2 i 8°C) i evitar temperatures fora d'aquest rang.

Troblem diferents casos especials de medicaments termolàbils:

1. Conservar en nevera, però abans d'administrar portar a temperatura ambient (inferior a 30°C). Hi ha

medicaments com l'Eligard® que s'han de temperar abans d'administrar (30 min abans de la injecció a temperatura ambient). D'altres, com algunes plomes precarregades d'insulina, un cop obertes, no han de tornar a la nevera ja que la variació de temperatura pot afectar el mecanisme de la ploma. Alguns exemples són Lantus solostar®, Levemir flexpen® i Abasaglar®. En canvi, altres presentacions d'insulines en plomes precarregades com el Tresiba®, segons la fitxa tècnica un cop obertes sí que es poden tornar a posar a la nevera. En general, el fet de mantenir a temperatura ambient fa que hi hagi menys dolor a l'hora d'administrar.

Alguns col·liris com el Xalacom®, un cop oberts s'han de mantenir a una temperatura inferior a 25°C.

2. Conservació en nevera i, després de la reconstitució, a temperatura ambient un temps limitat: Varilrix® 90 min i Varivax® 30 min, entre 20 i 25°C.
3. Conservació en nevera, però estables a temperatura ambient amb durada limitada: Prevenar® (estable fins a quatre dies), Cervarix® (tres dies entre 8 i 25°C i un dia entre 25-37°C), Gardasil® (fins a 72 h entre 8 i 42°C).
4. Necessiten congelació: entre 0 i -20°C (tots d'ús hospitalari) com el Tissel® i el Propess®.
5. Necessita ultracongelació : < -20°C Artiss® (mantenir entre 33-37°C per administrar i un màxim 4h. Estable fins a 25°C, 14 dies). No tornar a congelar.

Entre els medicaments no termolàbils n'hi ha que han d'estar a < 25 °C o < 30°C.

S'aconsella un embalatge isotèrmic no refrigerat en casos d'exposició a temperatures altes, però atès que una temperatura ambiental difícilment arriba a 40°C de manera sostinguda i tenint en compte que el mateix envàs i l'emmagatzematge en un lloc tancat ofereixen una certa protecció als canvis de temperatura, podríem dir que n'hi ha prou amb unes condicions normals d'emmagatzematge al domicili i a la farmàcia perquè la degradació no es produeixi. En aquest grup hi ha:

1. Medicaments que no es poden refrigerar

Hi ha casos com el dels apòsits o pegats transdèrmics en què no hi ha estudis que garanteixin que a una

temperatura de refrigeració, el medicament conservarà les característiques pròpies i que l'adhesivitat no quedarà modificada pel fred (per ex. Versatis®) o que disminuirà l'efecte terapèutic de la majoria de medicaments pressuritzats per inhalació com és el cas del Symbicort aerosol®.

En casos com els dels vials injectables de clindamicina no resulta recomanable mantenir a temperatures baixes ja que poden aparèixer cristalls que en recuperar la temperatura ambient i agitar suaument, es dissolen.

Per acabar, el Zitromax® suspensió oral, que a diferència d'altres xarops infantils, com diu la fitxa tècnica, un cop reconstituït no es pot refrigerar.

2. Medicaments que no han d'arribar a temperatures de congelació

A temperatures inferiors a 0°C, les vacunes⁵ poden perdre el potencial immunogènic, especialment en el cas de vacunes amb adjuvants. Un manteniment correcte o incorrecte de la cadena de fred pot marcar la diferència entre una vacunació efectiva per a la població i una feta amb productes biològics amb una efectivitat escassa o nul·la. Per saber si una vacuna ha estat sotmesa a congelació, podem fer la prova de l'agitació⁶ (agitar de forma enèrgica, col·locar sobre una superfície plana i amb llum). La vacuna no congelada es manté sense grànuls i tèrbola i la congelada presenta grànuls i una terbolesa menor. Passats 30 minuts, la vacuna no congelada no presenta cap sediment (les partícules són petites, d'entre 1 i 20 micres) mentre que la congelada està totalment clara i amb un sediment (es formen agregats de fins 700 micres amb estructures amorfes). Segons l'OMS aquest test d'agitació té una sensibilitat del 100%, una especificitat del 100% i un valor predictiu del 100%⁷, però cada vegada està més en desús⁸.

A temperatures fora del rang idoni, les insulines poden produir un control glucèmic incorrecte⁹. En les insulines solubles, per congelació, es pot produir una precipitació o una aglomeració en cas d'insulines en suspensió de manera que la dosi administrada pot ser incorrecta. Per excés de calor es poden produir canvis químics per desnaturalització de la molècula amb la pèrdua d'efectivitat corresponent.

En exposició prolongada a temperatures de congelació, les solucions orals de lactulosa poden adquirir una consistència semisòlida que n'impedeix la manipulació correcta. Aquesta consistència torna a la normalitat si les deixem a temperatura ambient.

3. Medicaments que necessiten refrigeració després de reconstituir

El xarop d'amoxicil·lina i àcid clavulànic s'ha de conservar en nevera després de reconstituir i té una durada de set dies. En cas de no mantenir refrigerat després de la reconstitució, l'aspecte del xarop varia d'un to blanquinós a un color marronós, que indica que l'hem de rebutjar. En el cas dels xarops d'amoxicil·lina sola, es conserven set dies a T^a ambient i fins a 14 dies en nevera.

La resta de medicaments s'han de conservar a T^a ambient quan la fitxa tècnica diu que no requereixen condicions especials de conservació ja que els assajos d'estabilitat han demostrat que no es degraden en ser exposats a una temperatura constant regular de 40°C durant 6 mesos.

Aquestes condicions marquen un límit de tolerància superior de la temperatura a què poden estar exposats. Superar aquest límit de forma puntual uns dies i fins i tot setmanes, no té conseqüències sobre l'estabilitat i la qualitat.

Col·locació dels medicaments a la nevera

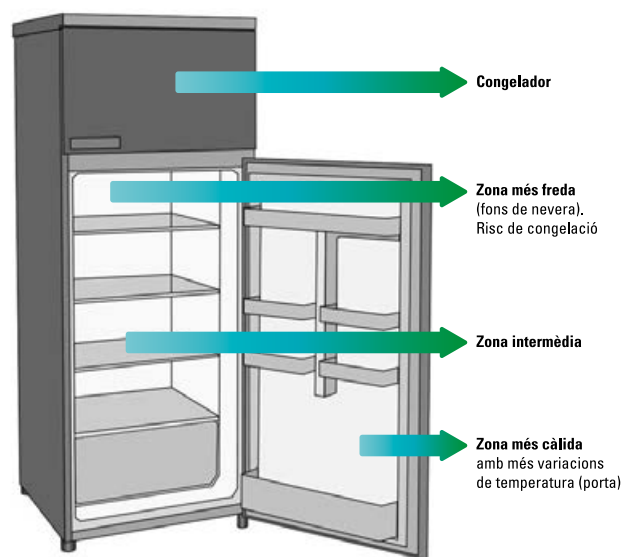
És important saber on hem de situar els medicaments a l'interior del frigorífic ja que en algunes zones es produeixen temperatures més baixes i alguns medicaments com les vacunes inactivades, sobretot les adsorbides, poden perdre activitat si les sotmetem a temperatures inferiors a 0°C

Els medicaments més sensibles a la calor com les vacunes atenuades (vacuna BCG®, vacuna antitifoïdal, etc.) s'han de situar en la zona més freda.

També a la nevera, els medicaments han d'estar agrupats per tipus i lots de manera que l'etiquetatge amb el nom sigui visible i mirant de posar al davant aquells de data de caducitat més pròxima. Els medicaments d'ús freqüent han d'anar a la zona més accessible i garantir-ne la rotació. S'han de situar a una distància de 5 cm de les parets per evitar la congelació.

A casa, és recomanable guardar-los a la part central del frigorífic sense tocar les parets, pel risc de congelació, i no a la porta, per les variacions de temperatura a què està sotmesa. És recomanable que el pacient eviti obrir moltes vegades aquesta porta i en el cas de vacunes que requereixin diverses dosis, és preferible adquirir cada dosi just abans d'administrar per evitar les variacions de temperatura que es poden produir en els domicilis si les guardem períodes llargs de temps. En cas d'acumulació de gel al congelador (una capa superior a 0,5 cm), s'hauria de fer neteja de la nevera, prèvia descongelació.

Figura 2. Distribució de la temperatura a la nevera



Font. Elaboració pròpia

Interrupció de la cadena de fred

Diferents causes que la poden provocar:

- un tall del subministrament elèctric
- una avaria del frigorífic
- un error humà

Hi ha dos factors importants: la temperatura i el temps. A més temperatura o a més temps, més important serà el deteriorament dels medicaments. En general, l'eficàcia perduda per calor o fred excessius no es recupera encara que després l'emmagatzemen a la temperatura correcta.

Què fer en cas d'una interrupció de la cadena de fred?

Davant d'una variació en la temperatura cal com-

provar la màxima o la mínima a què ha estat sotmès el medicament i el temps en què ha estat fora del rang idoni. Podríem afegir, a més, que el medicament no pot haver estat a prop d'una font de calor directa, que el canvi de temperatura no s'ha produït de forma brusca i que a simple vista no hi ha alteracions de les propietats, condicions que farien rebutjar directament el producte en qüestió.

És important saber quant de temps pot estar un medicament a una temperatura superior a la recomanada. La informació la trobarem a la fitxa tècnica, però de vegades pot ser necessari contactar amb el laboratori per obtenir més dades.

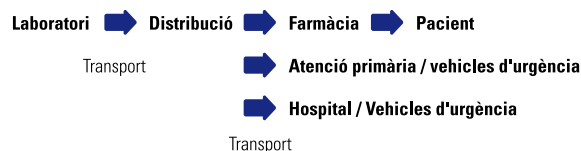
En el cas de detectar alguna desviació de la temperatura caldrà:

- Fer un inventari dels medicaments i dels lots afectats.
- Calcular el nombre d'hores que han estat fora de la temperatura adequada.
- Mirar la temperatura màxima o mínima que han assolit en aquest temps.

Després de les comprovacions pertinents i la certesa de poder administrar-los, és recomanable que aquells medicaments que han estat sotmesos a una interrupció de la cadena de fred siguin els primers a dispensar o administrar. Cal tenir un protocol en el procediment normalitzat de treball (PNT) de registre d'incidències de temperatura PN/L/PG/009/00 descrits en el formulari nacional¹⁰.

Punts de la cadena del medicament on controlar les variacions de temperatura

Figura 3. Punts de control de temperatura de la cadena del medicament



Font. Elaboració pròpia

Distribució

D'acord amb la Directriu europea, de 5 de novembre de 2013, sobre *Prácticas Correctas de Distribución de medicamentos de uso humano*¹¹ que determina

que el personal responsable dels productes sotmesos a condicions especials de conservació han de rebre formació específica, els operaris encarregats de medicaments termolàbils han d'estar formats en les pràctiques correctes de distribució (PCD) generals i rebre la formació específica referida a la cadena de fred en ell lloc de treball. Han de tenir PNT (procediments normalitzats de treball) d'emmagatzematge de medicaments termolàbils.

Els distribuïdors han d'utilitzar equips aptes com embalatges isotèrmics, contenidors i vehicles de control de temperatura per garantir les condicions correctes de conservació.

Devolució de medicaments termolàbils a distribució

La normativa de bones pràctiques de distribució (BPD), estableix que els distribuïdors han de portar un registre de totes les devolucions per garantir-ne el control i mantenir la qualitat de la distribució. De forma general, els medicaments termolàbils han de ser tornats no més tard de 48 hores després del lliurament a l'oficina de farmàcia.

Transport

Un punt força important és el transport des de les instal·lacions on els laboratoris fabriquen o emmagatzemen els medicaments fins als magatzems de distribució farmacèutica, el servei de farmàcia i les oficines de farmàcia¹³. I també el transport des dels magatzems de distribució a les farmàcies i els serveis de farmàcia.

El transportista té la obligació de mantenir en tot moment les condicions de conservació dels medicaments segons les indicacions específiques del laboratori fabricant fins que els lliura al destinatari, un altre punt molt important ja que cal assegurar que la persona que les rep sap que són productes termolàbils i que la continuïtat de la cadena de fred està garantida.

En el cas d'un transport conjunt amb medicaments que no necessiten refrigeració, la caixa del vehicle ha de tenir instal·lat algun tipus d'aïllament o de condicionament per evitar temperatures extremes. Cal preveure la durada de les parades i les condicions del punt on el vehicle para perquè no comportin una exposició a tem-

peratures extremes.

Els embalatges utilitzats han d'estar validats per mantenir una temperatura correcta per a una càrrega determinada, un temps determinat i unes condicions externes que inclouen les variacions estacionals. Una altra opció són els vehicles que duen incorporat un control de temperatura.

Cal que l'empresa de transport presenti la documentació adequada que demostrï que el punt més calent de la caixa de transport mantindrà les condicions de temperatura establertes durant tot l'enviament. Els equips utilitzats per a aquest efecte han d'estar calibrats i tenir un pla de manteniment preventiu. Si aquests registres evidencien l'existència de desviacions en el manteniment de les condicions en el transport, cal avaluar i documentar l'estat del producte segons els procediments escrits.

També s'ha de tenir en compte el transport en vehicles sanitaris d'urgència. En aquests vehicles, la temperatura pot sobrepassar els 40°C. Per tant, en períodes de calor forta que fan difícil garantir la conservació en condicions òptimes, és recomanable disposar d'embalatges isotèrmics o fer la reposició dels medicaments i productes exposats a altes temperatures, més regularment. El risc de sobrepassar aquesta temperatura és superior en solucions que no pas en formes orals sòlides. L'intercanvi tèrmic amb l'aire i l'augment de temperatura és molt més ràpid en una solució.

Farmàcia

Segons el Decret 168/1990¹⁴, de requisits tècnics i sanitaris, en l'article 4, estableix que la farmàcia ha de tenir un frigorífic per conservar les especialitats farmacèutiques que per la seva condició de termolabilitat necessiten aquest tipus de conservació.

La nevera ha d'estar en funcionament de forma permanent i mantenir la temperatura entre 2 i 8°C amb un termòmetre de màxima/mínima o un altre sistema de control de temperatura.

El control i el registre s'ha d'efectuar com a mínim una vegada al dia i, després dels dies festius, fer el control a primera hora del primer dia hàbil. Per facilitar aquesta tasca, hi ha dispositius amb sensors

intel·ligents que entre altres paràmetres recullen i gestionen la informació de la temperatura i de la humitat de la nevera. Aquests dispositius han de complir la Normativa EN 12830¹⁵. L'avantatge que tenen és que en tot moment fan el monitoratge de la temperatura i en cas d'incidència, automàticament envien un missatge al mòbil. D'aquesta manera no cal estar pendents de registrar cada dia la màxima i la mínima i fa baixar molt el risc d'oblidar-se de fer aquest control. També, permeten configurar l'interval de temps entre preses i consultar les dades enregistrades i els gràfics històrics des de qualsevol dispositiu amb connexió a internet.

Pel que fa a la temperatura del local, en termes generals, els medicaments s'han de conservar a temperatura inferior a 30°C i per elaborar fórmules magistrals, segons el RD 175/2001, la temperatura recomanada és de 25+/-5°C¹⁶.

L'oficina de farmàcia ha de tenir un PNT de control i registre de temperatures ambientals i de nevera per garantir que les condicions d'emmagatzematge i conservació de les matèries primeres i dels medicaments són les adequades. Els PNT estan inclosos en el formulari nacional.

Hospital

Als hospitals^{17,18} hi ha diferents punts crítics que serien susceptibles d'interrompre la cadena del fred com ara la distribució de medicaments fins a les unitats clíniques o les unitats de dispensació a pacients externs. També es pot produir per avaries en els sistemes d'alarma i el registre de càmeres frigorífiques dels serveis de farmàcia, sobretot a les nits o als caps de setmana.

Els centres hospitalaris tenen establerts circuits de recepció, emmagatzematge i distribució que garanteixen el manteniment de la cadena de fred ja que tenen instal·lades càmeres frigorífiques en els serveis de farmàcia, en les unitats d'hospitalització, en els hospitals de dia, en les zones de quiròfan i en les consultes externes, entre altres. A més, segueixen uns procediments normalitzats de treball per garantir una conservació correcta.

Pacient

El pacient també ha de prendre precaucions de cara a mantenir la conservació dels medicaments i segons les recomanacions de l'AEMPS¹⁹, hauria de transportar els medicaments termolàbils en un embalatge isotèrmic refrigerat sense arribar a la congelació.

Aquells medicaments que s'han de conservar per sota de 25 o 30°C, no han d'estar sotmesos a temperatures elevades o a prop de fonts de calor. En cas de temperatures externes molt elevades o d'onades de calor, és recomanable transportar en embalatge isotèrmic no refrigerat.

CONCLUSIONS

Abans d'autoritzar la comercialització de medicaments, aquests són sotmesos a assajos d'estabilitat a unes condicions estandarditzades.

El farmacèutic és el responsable de garantir el bon

estat dels medicaments mentre els té la custòdia per això, d'acord amb la informació continguda a la fitxa tècnica o aportada pel laboratori fabricant, ha de comprovar que qualsevol desviació en la temperatura de conservació no ha afectat la qualitat, la seguretat i l'eficàcia.

La pèrdua de potència dels medicaments a causa d'un manteniment incorrecte pot anar d'una lleugera pèrdua d'eficàcia sense rellevància clínica fins a la pèrdua total de l'activitat o fins i tot a una possible toxicitat. En aquest sentit, podem dir que la interrupció de la continuïtat de la conservació de la cadena de fred té un impacte tant clínic com econòmic en l'estabilitat dels medicaments que la necessiten.

BIBLIOGRAFIA

1. RD 1345/2007 Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos BOTplus [consultat maig 2020]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
3. Agència Espanyola dels Medicaments i Productes Sanitaris. Fitxes tècniques dels medicaments. Darrer accés: maig 2020. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
4. ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and drug products
5. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2020. [Consultat maig 2020]. Disponible a: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
6. Guía de vacunas en la oficina de farmacia. Consejo General Colegios oficiales de farmaceuticos. Ángel Gil de Miguel [consultat maig 2020]. Disponible a: <https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/saludpublica/vacunacion/Informacion-vacunacion/Documents/Guia-Vacunas-Farmacia-Comunitaria.pdf>
7. Validation of the shake test for detecting freeze damage to adsorbed vaccines Ümit Kartoglu, Nejat Kenan Özgüler, Lara J Wolfson & Wiesław Kurzatowski <https://www.who.int/bulletin/volumes/88/8/08-056879-ab/en/>
8. P. Ortega, P. Astasio, R. Albaladejo, P. Arrazola, R. Villanueva, JR. De Juanes. Mantenimiento de la cadena del frío para las vacunas: una revisión sistemática, 2007. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
9. M Campbell, DM Anderson, J Holcomb MD, E Massey. Storage of insulin: A manufacturer's view. Nov/Dec 1993
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Formulario Nacional Segunda edición (primera en línea): diciembre de 2014. Actualizació, octubre de 2019
11. Directriu europea de 5 de novembre de 2013 sobre Prácticas Correctas de Distribución de medicamentos de uso humano. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ>
12. Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano. BOE nº 251, de 19 de octubre de 2013
13. Guia de bones pràctiques en el transport de medicaments. 2005 https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Perfiles/Empreses-i-establiments/farmaceutiques/medicaments/distribucio-medicaments/tramed.pdf
14. DECRET 168/1990, de 3 de juliol, pel qual s'estableixen els requisits tècnico-sanitaris que han de complir les oficines de farmàcia. Art 4 <https://portaljuridic.gencat.cat/eli/es-ct/d/1990/07/03/168>
15. UNE-EN 12830:2019. Registradores de temperatura para el transporte, almacenamiento y distribución de productos sensibles a la temperatura. Ensayos, funcionamiento, aptitud de uso. Disponible a: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma?c=N0061766>
16. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Disponible a: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2001/02/23/175/dof/spa/pdf>
17. J. Mateo, M. Galindo, P. de la Cruz, O. García, S. Martínez, B. Garrido, F. Mendoza, C. Pellicer, A. De la Rubia. Conservación de Medicamentos Termolábiles Actualización 2017. Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca ISBN: 978-84-17306-24-3. Disponible a: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/termolabil2017/ConservacionTermolabiles2017.pdf>
18. L. Periañez Parraga, A. Gómez-Lobón, I. Gamón Runnenberg, R. Seco Melantuche, O. Delgado Sánchez, F. Puigventós Latorre. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. Julio 2010. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-S1130634311000390>
19. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor. Año 2016. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2016/docs/NI-MUH_08-2016-ola-calor.pdf

CASOS CLÍNIC

La utilitat del genotipatge d'*UGT1A1* per prevenir la toxicitat induïda per irinotecan en un pacient pediàtric

L. López-Vinardell, Servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

P. Riera, Servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

M. Riba, Servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

E. Fernández de Gamarra, Servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

INTRODUCCIÓ

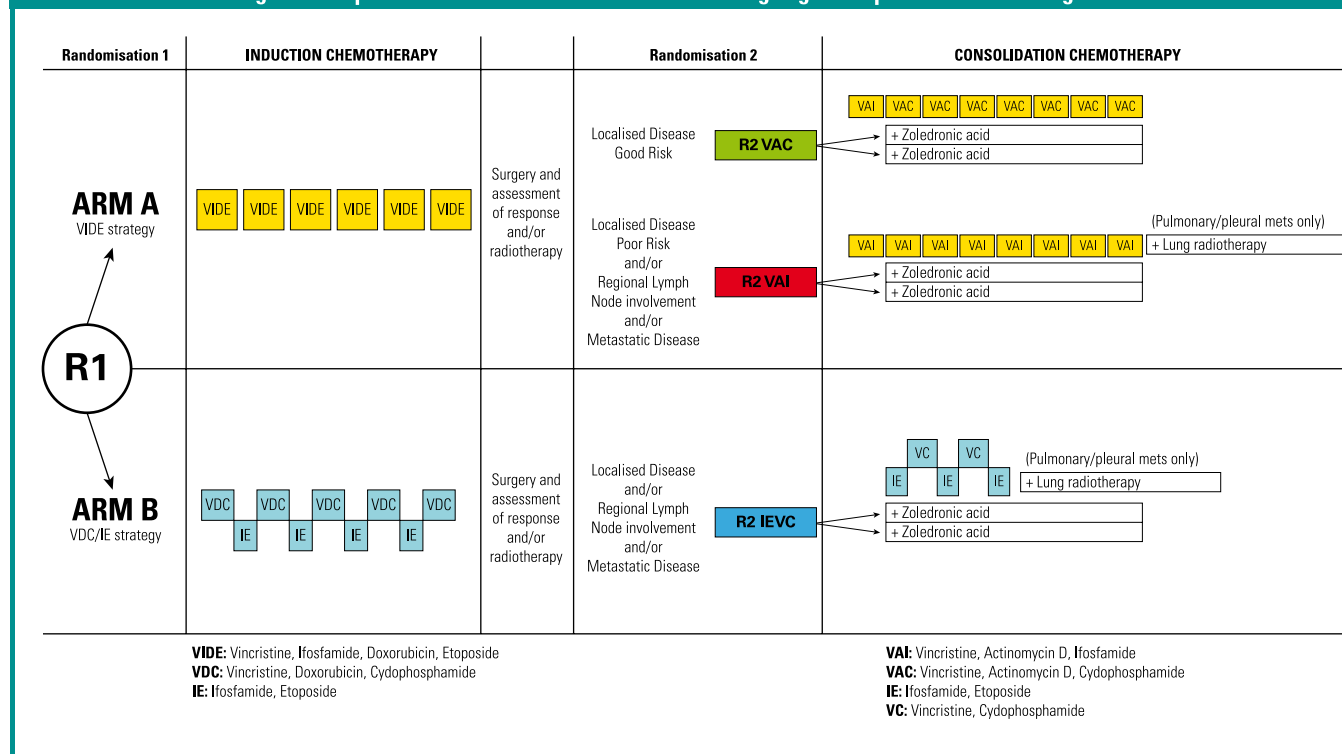
El sarcoma d'Ewing és el segon tumor ossi maligne més freqüent en pediatria. Es localitza principalment als ossos llargs i plans i té un potencial metastàtic alt a pulmó, os i medul·la òssia¹.

El tractament se centra en la quimioteràpia (QT) per reduir la mida del tumor primari i eradicar o prevenir l'aparició de metàstasi. A diferència d'altres sarcomes en què la cirurgia és la base de tractament, en el cas del sarcoma d'Ewing la cirurgia té un paper secundari i algunes vegades pot ser substituïda per radioteràpia (RT)^{1,2}. Si després d'acabar el tractament quimioteràpic hi ha recaiguda, el pacient pot ser inclòs en l'assaig clínic

rEECur en què un dels quatre braços consisteix en un esquema quimioteràpic basat en irinotecan i temozolomida (IT)³.

L'irinotecan és un profàrmac el metabòlit actiu del qual, l'SN-38, responsable de l'efectivitat i la toxicitat. L'SN-38 s'elimina principalment per glucuronidació mitjançant l'enzim uridinadifosfat glucuroniltransferasa (UGT) hepàtic, que forma el metabòlit SN-38G, inactiu, i que s'excreta per via biliar. La producció d'UGT la regula una caixa promotora (N1)(TA)nTAA (fragment de la seqüència d'ADN que dirigeix la transcripció del gen *UGT1A1* adjacent a aquesta). La presència de sis repeticions TA (al·lel *UGT1A1**1) implica una transcripció correcta del

Figura 1. Esquema del tractament del sarcoma d'Ewing segons el protocol Euro-Ewing 2012⁷



gen, mentre que la presència de set repeticions (al·lel *UGT1A1*28*) significa una transcripció menor i, per tant, una menor producció de l'enzim UGT⁴. La síndrome de Gilbert és una malaltia hereditària autosòmica recessiva caracteritzada per la presència de l'al·lel *UGT1A1*28* en homozigosi que afecta aproximadament un 9% de la població espanyola⁵. Els individus amb aquesta síndrome presenten més risc de patir toxicitat hematològica i diarrea greus després de l'administració d'irinotecan a dosis moderades o altes (>150 mg/m²). No obstant això, segons la fitxa tècnica, no és obligatori dur a terme el genotipatge d'*UGT1A1* als pacients que reben irinotecan⁶. A continuació, presentem el cas d'un pacient pediàtric diagnosticat de sarcoma d'Ewing que va rebre irinotecan després de progressar en la primera línia de tractament.

EXPOSICIÓ DEL CAS

Pacient de 17 anys amb tumoració cervical lateral dreta que després de l'estudi histològic és diagnosticada de sarcoma d'Ewing amb afectació cervical/toràcica de parts toves i metàstasi pulmonar. Comença QT segons el protocol Euro-Ewing 2012 (braç A) amb una inducció de sis cicles de l'esquema VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina i etopòsid). Un mes després de l'esquema d'inducció VIDE és intervingut quirúrgicament d'una exèresi tumoral paravertebral dreta des de C2 fins a T3.

El pacient presentava metàstasi pulmonars motiu pel qual es va sotmetre a una consolidació post cirurgia de vuit cicles de l'esquema VAI (vincristina, actinomicina i ifosfamida) seguida d'RT (figura 1). El protocol Euro-Ewing 2012 recomana administrar l'RT simultàniament amb la QT de consolidació, però en pacients amb malaltia metastàtica pulmonar o pleural es recomana administrar l'RT sencera en acabar la QT de consolidació⁷.

L'esquema de QT prescrit és revisat pel Servei de Farmàcia, que fa les tasques següents:

- Revisa la indicació correcta del protocol segons les característiques del tumor.
- Comprova les dosis prescrites i revisa pes, talla i superfície corporal.
- Revisa les interaccions amb la teràpia farmacològica concomitant.
- Revisa els paràmetres analítics més rellevants (funció

renal, hepàtica i hemograma).

- Revisa les toxicitats més habituals secundàries als fàrmacs prescrits.

A la tomografia computada (TC) de control abans de començar l'RT, es produeix una recaiguda a nivell pulmonar amb múltiples metàstasi bilaterals. Per aquest motiu, la decisió és incloure el pacient en l'assaig clínic fase II/III rEECur per a pacients que progressen després de la primera línia de tractament³. Els pacients són aleatoritzats a rebre un dels següents esquemes:

- Ciclofosfamida IV 250 mg/m² dies 1-5 i topotecan IV 0,75 mg/m² dies 1-5 (6 cicles)
- Irinotecan IV 50 mg/m² dies 1-5 i temozolomida VO 100 mg/m² dies 1-5 (6 cicles)
- Ifosfamida IV 3000 mg/m² dies 1-5 (4 cicles)
- Gemcitabina IV 1000 mg/m² dies 1,8 i docetaxel IV 100 mg/m² dia 8 (6 cicles)

Els cicles s'administren cada 21 dies i es fa un control de

Figura 2. Esquema de tractament quimioteràpic d'inducció Braç A segons el protocol Euro-Ewing 2012⁷

VIDE				
VINCISTINE	1,5 mg/m ² (IV push or shot infusion)	d1	(1,5 mg/m ² / cycle)	(max. single dose: 2 mg)
IFOSFAMIDE	3 g/m ² /d (IV infusion, 1-3h)	d1, d2, d3	(9 g/m ² /cycle)	plus MESNA and hydration*
DOXORUBICIN	20 mg/m ² /d (IV infusion, 4h)	d1, d2, d3	(60 mg/m ² / cycle)	
ETOPOSIDE (etopophos can be used)	150 mg/m ² /d (IV infusion, 2h)	d1, d2, d3	(450 mg/m ² / cycle)	
G-CSF	Refer to section 7.7.3.2			

*MESNA and hydration should be given according to institutional guidelines

Figura 3. Esquema de tractament quimioteràpic de consolidació segons el protocol Euro-Ewing 2012⁷

VAI				
VINCISTINE	1,5 mg/m ² (IV push or shot infusion)	d1	(1,5 mg/m ² / cycle)	(max. single dose: 2 mg)
ACTINOMYCIN D	0,75 mg/m ² /d (IV push)	d1, d2	(9 g/m ² /cycle)	(max. single dose per day: 1,5 mg)
IFOSFAMIDE	3 g/m ² /d (IV infusion, 1-3h)	d1, d2	(6 g/m ² /cycle)	plus MESNA and hydration*
G-CSF	Refer to section 7.7.3.2			

*MESNA and hydration should be given according to institutional guidelines

la resposta cada dos cicles.

PROBLEMA FARMACOTERAPÈUTIC

Dades objectives

Després d'haver rebut dos cicles d'IT el pacient va a l'hospital de dia de pediatria i presenta neutropènia de grau 4 ($0,45 \times 10^9$ neutròfils/L), diarrea de grau 4 sanguinolenta, hiperbilirubinèmia de 54 mmol/dl i vòmits.

Avaluació

Davant d'un esquema de tractament quimioteràpic amb irinotecan i **temozolomida**, cal tenir molt presents les possibles toxicitats greus associades a ambdós fàrmacs^{3,6}. En aquest sentit, cal destacar:

- **Toxicitat hematològica.** És un efecte advers característic tant de la temozolomida com del irinotecan que pot causar mielosupressió greu. Les complicacions derivades de la neutropènia greu s'han de gestionar ràpidament:
 - Cal donar preferència al suport del G-CSF en lloc de reduir la dosi dels fàrmacs.
 - Si la recuperació hematològica triga més de 14 dies a assolir-se, s'aconsella reduir la dosi de temozolomida un 20% per al següent cicle d'IT.
 - Si la neutropènia persisteix o es produeixen episodis repetits de sèpsia neutropènica de grau 3 o 4 després de ≥ 2 cicles, en el següent cicle d'IT s'ha de reduir la dosi de temozolomida un 20% addicional.

En cas d'episodis posteriors de toxicitat, la dosi de temozolomida s'hauria de reduir un 20% addicional. Si la toxicitat es repeteix, s'ha d'interrompre el tractament.

- **Diarrea:** la diarrea associada a l'irinotecan pot ser d'aparició primerenca o tardana i és un efecte advers molt característic d'aquest fàrmac.
 - La **diarrea d'aparició primerenca** es produeix

dintre de les vuit hores següents a la primera dosi d'irinotecan i es caracteritza per símptomes colinèrgics. Es recomana administrar atropina i atropina profilàctica abans de les dosis posteriors d'irinotecan.

- La **diarrea d'aparició tardana** es produeix després de ≥ 24 hores de la dosi de irinotecan i pot provocar deshidratació i desequilibri electrolític. A més, pot provocar un desenvolupament de complicacions potencialment greus com colitis, sagnat, obstrucció intestinal o fins i tot sèpsia. El règim recomanat per gestionar la diarrea tardana és **loperamida 4 mg, per via oral al principi, seguida de 2 mg cada 2 hores (o de 4 mg cada 4 hores, a la nit)** fins haver passat 12 hores sense defecació. Per a cicles posteriors es pot considerar el tractament amb cefixima profilàctica 8mg/kg (menys de 12 anys) o 400mg (més de 12 anys) diàriament VO des del dia -2 al dia + 7.

Si malgrat la teràpia màxima de loperamida, persisteix **un grau de diarrea ≥ 3 més de 3 dies** s'aconsella: administrar octreòtida, butilescopolamina o budesonida oral, reduir la dosi d'irinotecan un 20% el cicle d'IT successiu. Si la diarrea continua el dia +21, retardar el cicle següent un màxim de dues setmanes fins que la diarrea es resolgui a grau <1. Si, tot i així, la toxicitat de grau 3 o 4 persisteix > dues setmanes, cal interrompre el tractament.

Pla

- En aquest cas, estem davant d'un pacient amb neutropènia greu i diarrea tardana, per això recomanem iniciar tractament amb loperamida 2 mg/4h i filgrastim 300 mcg/dia.
- També va ser cursat un coprocultiu per descartar la

“ El sarcoma d'Ewing és el segon tumor ossi maligne més freqüent en pediatria. Es localitza principalment als ossos llargs i plans i té un potencial metastàtic alt a pulmó, os i medul·la òssia. El tractament se centra en la quimioteràpia (QT) per reduir la mida del tumor primari i eradicar o prevenir l'aparició de metàstasi.

toxina de *C. difficile* i se li va fer l'estudi farmacogenètic per al diagnòstic de la síndrome de Gilbert. El pacient va resultar positiu per síndrome de Gilbert

Tenir un equip multidisciplinari que conegui el metabolisme, els biomarcadors genètics i les possibles toxicitats dels fàrmacs és fonamental per aconseguir els millors resultats clínics mitjançant l'optimització i la individualització terapèutica ”

en ser homozigot per l'al·lel *UGT1A1*28*.

-Cal tenir present que en un pacient sa, la bilirubina “no conjugada” o indirecta, en passar pel fetge es conjuga amb l'àcid glucurònic gràcies a l'enzim UGT i es transforma en bilirubina “conjugada” o directa que

pot ser excretada per via biliar. Però, en un pacient amb síndrome de Gilbert, la deficiència de l'enzim UGT produeix una disminució de la capacitat d'excretar bilirubina per l'hepatòcit i produeix hiperbilirubinèmia.

Després d'administrar filgrastim 300 mcg/dia, una setmana, els neutròfils es van recuperar ($5,77 \times 10^9$ neutròfils/L). No obstant això, el pacient seguia presentant diarrea de grau 4 tot i el tractament amb loperamida 2 mg/4h. Per aquesta raó, d'acord amb les recomanacions del protocol rEECur, la dosi d'irinotecan va baixar un 20% a partir del tercer cicle³. Tenint en compte que es tractava d'un pacient de 42,8 kg, 156 cm i d'una superfície corporal de 1,38 m², es va disminuir la dosi de 50 mg/m²/dia (dosi total/cicle de

250 mg/m²) a 40 mg/m² (dosi total/cicle de 200 mg/m²). El pacient va seguir els sis cicles d'IT sense haver tornat a presentar diarrea sanguinolenta ni neutropènia greu.

DISCUSIÓ

La fitxa tècnica de l'irinotecan indica que la presència de l'al·lel *UGT1A1*28* va associada a l'aparició de toxicitat greu. Tot i així, el genotipatge d'aquest al·lel no és obligatori⁶. En molts centres la determinació la fan de forma rutinària en els pacients diagnosticats de càncer colorectal metastàtic (CCRM) en què l'esquema FOLFIRI (amb una dosi d'irinotecan de 180mg/m²) constitueix una de les pautes més habituals de tractament. En pacients amb síndrome de Gilbert s'intenta evitar-ne l'ús tot i que, en cas de ser imprescindible, se'n redueix la dosi⁴.

El protocol de l'assaig rEECur no preveu fer la prova de detecció de la síndrome de Gilbert malgrat l'elevada dosi d'irinotecan indicada (250 mg/m²)³. Possiblement això es degui al fet que la gran majoria d'estudis sobre la rellevància de l'al·lel *UGT1A1*28* en el desenvolupament de toxicitat greu s'han fet en pacients amb CCRM. Que l'irinotecan s'hagi utilitzat en un pacient pediàtric i per una patologia per a la qual no té indicació, podria explicar l'absència d'aquesta informació en l'assaig rEECur.

CONCLUSIÓ

Aquest cas ens situa davant de la necessitat de determinar el biomarcador genètic *UGT1A1* a tots els pacients candidats a rebre irinotecan a dosis moderades o altes (>150 mg/m²) per prevenir possibles toxicitats greus, independentment de la patologia tractada. Tenir un equip multidisciplinari que conegui el metabolisme, els biomarcadors genètics i les possibles toxicitats dels fàrmacs és fonamental per aconseguir els millors resultats clínics mitjançant l'optimització i la individualització terapèutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Taylor M, Guillon M, Champion V, Marcu M, Arnoux JB, Hartmann O. La tumeur d'Ewing. Arch Pédiatrie 2005; 12(9):1383–91.
2. Yu H, Ge Y, Guo L, Huang L. Potential approaches to the treatment of Ewing's sarcoma. Oncotarget 2017; 8(3):5523–39.
3. International Randomised Controlled Trial of Chemotherapy for the Treatment of Recurrent and Primary Refractory Ewing Sarcoma. rEECur, Version 3.0, 9th September 2014.
4. Dean L. Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype [Internet]. Medical Genetics Summaries 2012.
5. Fernández Salazar JM, Remacha Sevilla A, del Río Conde E, Baiget Bastús M. [Distribution of the A(TA)7TAA genotype associated with Gilbert syndrome in the Spanish population]. Med Clin (Barc) 2000; 115(14):540–1.
6. Ficha técnica de irinotecán [acés: 10/09/19]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT_65899.html.
7. International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours. Euro Ewing 2012, Version 4.0, 4th March 2016.

CASOS CLÍNICS

El dèficit d'n-acetilglutamat sintasa, un trastorn del cicle de la urea

N. Mas, farmacèutica resident, Servei de Farmàcia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

M. Villaronga, farmacèutic adjunt, Servei de Farmàcia, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

C. Latre, farmacèutica adjunta, Servei de Farmàcia, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

INTRODUCCIÓ

Els errors congènits del metabolisme són una incidència no gens menyspreable ja que afecten un de cada 1.000 nadons nascuts vius. La demora en el diagnòstic i el tractament va associada a una morbiditat i a una mortalitat elevades, per això és fonamental la sospita clínica i la gestió ràpida del pacient.

Tot i així, el dèficit d'N-acetilglutamat sintasa (NAGSD) és considerat una malaltia extremadament rara (<1:100.000 naixements). És la deficiència del cicle de la urea més rara i l'última a ser identificada. L'edat d'aparició dels símptomes clínics és molt variable i aproximadament la meitat dels pacients són diagnosticats per una hiperamonièmia detectada en l'etapa neonatal. El tractament no està ben definit, les dosis de fàrmac són molt variables i depenen de la resposta de cada pacient¹.

PRESENTACIÓ DEL CAS

Nounat de sis dies de vida que arriba derivat d'un altre hospital, per via SEM (servei d'emergències mèdiques). Els pares havien consultat aquella mateixa matina l'hospital emissor per un rebuig de la ingesta i una

letargia les últimes 12 hores, juntament amb taquipnea i disminució de la diuresi.

En l'informe de derivació consta que presenta un triangle d'avaluació pediàtrica inestable (alteració de l'aspecte, respiració i circulació), hipotonia i hipoactivitat. En tot moment té constants estables i glicèmies correctes. Amb sospita diagnòstica de sèpsia, se li fan hemocultius, sediment d'orina (SO) i punció lumbar (PL). En l'anàlisi sanguínia els reactants de fase aguda, la funció renal i la funció hepàtica són normals i la PL també és normal. En l'SO s'observen bacteris i per això comença antibioteràpia empírica amb ampicil·lina i cefotaxima.

És ingressat a la unitat de cures intensives pediàtriques. Se li fa una anàlisi sanguínia de la qual destaca una hiperamonièmia de 975 µmol/L (valors normals < 100 µmol/L). A més, presenta una hiperlactacidèmia de 5,3 mmol/L i un anió GAP normal. Davant d'aquests resultats s'activa el protocol de metabolopatia amb hiperamonièmia. És una situació d'urgència extrema i l'hospital disposa de kits amb el tractament necessari ja preparat.

Segons les analítiques podem intuir que es tracta d'un trastorn del cicle de la urea (TCU) (taula 1 i imatge 1).

Taula 1. Característiques diferencials dels diversos tipus de metabolopaties. TCU: trastorn del cicle de la urea. Modificació de Häberle et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Disease 2012, 7:32⁵

	TCU	Acidúries orgàniques	Defectes de la β-oxidació	Síndrome d'hiperinsulinisme-hiperamonièmia	Dèficit de piruvat carboxilasa
Acidosi	+/-	+	+/-	-	+
Cetonúria	-	+	-	-	++
Hipoglicèmia	-	+/-	+	+	+
↑ àcid làctic	-	+	+/-	-	+
↑ AST i ALT	(+)	-	+	-	+/-
↑ CPK	-	-	+	-	-
↑ àcid úric	-	+	+	-	-
↓ plaquetes, hematies i leucòcits	-	+	-	-	-
Pèrdua de pes	-	+	-	-	+

A banda dels resultats analítics, el nadó té una sèrie d'antecedents familiars i uns símptomes que ens ajuden a corroborar que es tracta d'una metabolopatia:

- Pares consanguinis (els avis eren cosins de segon grau) i mare amb dos avortaments espontanis previs.
- Irritabilitat, rebuig a la ingesta i letargia.

En les hores següents, el pacient presenta somnolència excessiva i un patró respiratori anòmal atribuït a l'encefalopatia hiperamonièmica, raó per la qual es decideix intubació electiva i inducció d'hipotèrmia terapèutica fins a 33,5°C. L'amoni augmenta progressivament en poques hores fins a un màxim de 1390 µmol/L. En aquests casos les mesures recomanades són les següents^{2,3}:

- Començar immediatament hemodiafiltració (sempre que amoni >250 µmol/L).
- Suspendre aportació proteica, però no més de 24-48h.
- Aportació de glucosa al 10% IV a 150 ml/kg/dia i mantenir encara que faci hiperglucèmies (corregir-les amb insulina).
- Iniciar fàrmacs per reduir els nivells d'amoni (taula 2) i cofactors (taula 2 i 3).

Pauta de fàrmacs

- Àcid carglúmic 200 mg/Kg per SNG, seguit de 100 mg/kg/dia c/6h
- Arginina 250 mg/Kg IV bomba d'infusió contínua (BIC)
- Fenilacetat + benzoat sòdics a 2,5 mL/Kg IV (250 mg/kg) BIC
- Carnitina 100 mg/Kg/dia IV
- Hidroxicobalamina 1 mg IV (1 dosi)
- Biotina 10 mg IV (1 dosi)

Al segon dia d'ingrés comença el reescalfament a 0,5°C/h, que arriba a la temperatura de 36,5°C a la nit, i se suspensen els antibiòtics després de confirmar que els cultius de l'hospital emissor són negatius.

L'amoni baixa exponencialment, passa de nivells màxims de 1390 µmol/L el dia de l'ingrés a 46 µmol/L, l'endemà. A partir d'aquest dia es manté a nivells normals la resta de l'ingrés.

Aquest mateix dia comença la nutrició parenteral to-

tal (NPT) composta exclusivament de proteïnes i carbohidrats com a macronutrients, perquè fins a no poder descartar completament un defecte en la β-oxidació dels àcids grassos no és possible administrar lípids. S'ha descrit que a les 24-48h, si l'amoni es normalitza, pot començar l'aportació proteica a 0,3 g/kg³. El primer dia va rebre 0,3 g/kg, el segon 0,5 g/kg i el tercer 0,8 g/kg. Els quatre dies va rebre carbohidrats a 14 g/kg. Els electrolits es van ajustar als requeriments diaris.

El tercer dia d'ingrés se li pautava fenobarbital ja que presenta un episodi de clònies a les extremitats inferiors. Després d'uns dies de no presentar cap crisi se li suspèn.

El cinquè dia se li treu l'àcid carglúmic ja que els nivells d'amoni en sang es normalitzen i el pacient està estable. Se li introdueix la riboflavina a 100 mg/24h VO ja

Taula 2. Fàrmacs reductors dels nivells d'amoni

	Fàrmac	Inici	Manteniment
Administrar tots inicialment	Àcid carglúmic o N-carbamilglutamat (Carbaglu®)	100-250 mg/kg OR	10-250 mg/kg/24h OR cada 6-8h
	Arginina	300 mg/kg IV	200-600 mg/kg BIC IV/OR cada 6-8h
	L-carnitina (Carnicor®)	50 mg/kg IV	100 mg/kg BIC IV/OR cada 6-8h
Començar amb un sempre que l'amoni sigui > 250 µmols/L	Fenilbutirat sòdic (Ammonaps)	250 mg/kg OR	250-500 mg/kg/24h OR
	+ Benzoat sòdic	250 mg/kg IV/VO	250-500 mg/kg/24h IV/VO
	Fenilacetat + benzoat sòdics (Ammonul®)	250 mg/kg IV	250 mg/kg/24h IV
	Fenilbutirat de glicerol (Ravicti®)	5,3 g/m ² /24h a 12,4 g/m ² /24h OR (depèn de si tractament anterior amb fenilbutirat o fenilacetat sòdic)	

Taula 3. Còctel vitamínic (cofactors)

	Fàrmac	Dosi
Còctel vitamínic	Biotina (B7) (Medebiotin® IV/VO)	10-30 mg/24h IV/VO
	Cianocobalamina (B12)	1 mg/24h IM/IV 10 mg/24h OR
	Piridoxina (B6) (Bendodon® IV/VO i FM 25 mg/mL sol. oral)	300-600 mg/24h IV/VO
	Riboflavina (B2) (FM 25 mg/mL sol. oral)	100-300 mg/24h VO
	Tiamina (B1) (Benerva® IV/VO i FM 100 mg/mL sol. oral)	100-300 mg/24h IV/VO

que és un cofactor indicat en hiperamonièmies no diagnosticades. Segons el perfil d'aminoàcids del pacient (glutamina elevada, citrul·lina i arginina disminuïdes) es decideix introduir també suplementes de citrul·lina. Aquest mateix dia comença nutrició enteral tròfica amb maltodextrina com a font de glucosa. L'endemà, se suspèn l'NPT i comença nutrició enteral a base de llet amb una aportació de proteïnes ja normal (1,2 g/kg).

En els dies següents provem de passar tota la medicació del pacient a via oral, i a l'alta se li dona la pauta següent:

- Fenilbutirat de glicerol VO (gotes orals 1,1 g/ml) 11,2 ml/m²/dia c/8h. Superfície corporal: 0,23 m². Dosi final: 0,9 g/8h
- Arginina 200 mg cada 8 hores (200 mg/kg/dia c/8h) VO
- Citrul·lina 170 mg/8h (150 mg/kg/dia c/8h) VO
- Carnitina 100 mg cada 8 hores (100 mg/kg/dia) VO
- Biotina 10 mg/24h VO
- Riboflavina 100 mg/24h VO

El fenilbutirat de glicerol està formulat en forma de xarop. L'avantatge que presenta en comparació al benzoat

sòdic i al fenilbutirat sòdic, tots dos en pols, és que no té sabor mentre que els segons tenen un gust molt dolent. La dosi recomanada de fenilbutirat de glicerol és de 11,2 ml/m²/dia cada 8h. El pas gradual de fenilacetat + benzoat sòdic a fenilbutirat de glicerol és el següent:

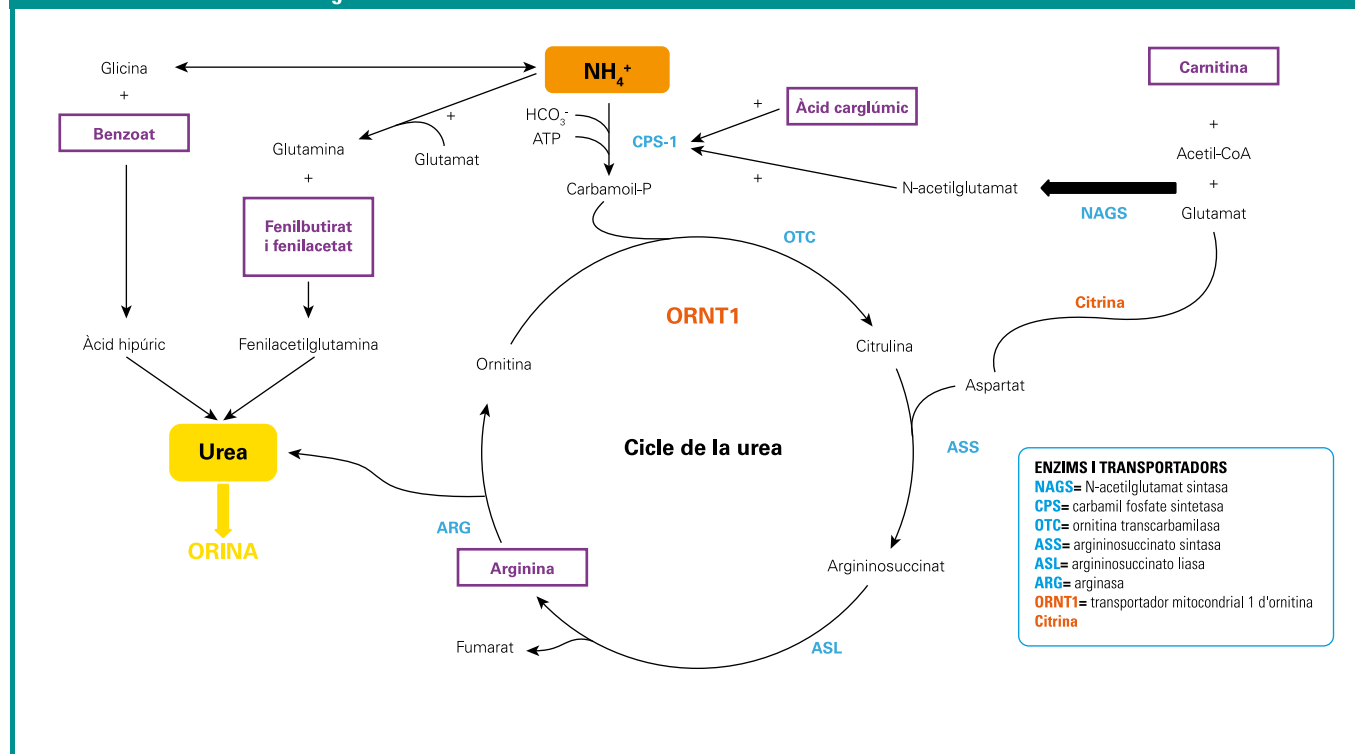
- Pas 1: 100% dosi de les sals sòdiques + 50% de la sal de glicerol, 8h
- Pas 2: 50% dosi de les sals sòdiques + 100% de la sal de glicerol, 8h
- Pas 3: STOP sals sòdiques + 100% de la sal de glicerol

El pacient se'n va sense tenir encara el diagnòstic definitiu. La farmàcia ambulatoria de l'hospital li dispensa la medicació següent.

Fàrmac	Presentació
Fenilbutirat de glicerol 0,9 g/8h	Ravicti® 1,1 g/ml líquid oral (comercial)
Arginina 200 mg/8h (200 mg/kg/dia c/8h)	Un sobre amb 7,5 g d'arginina juntament amb 100 mL d'aigua per preparar el xarop de 75 mg/mL (fórmula magistral)*
Citrul·lina 170 mg/8h (150 mg/kg/dia c/8h)	Un sobre amb 5 g de citrul·lina juntament amb 100 mL d'aigua per preparar el xarop de 50 mg/mL (fórmula magistral)*

*Dispensat en forma de solució extemporània per l'estabilitat curta de la pols un cop reconstituïda.

Imatge 1. Cicle de la urea i mecanisme d'acció dels fàrmacs reductors de l'amoni



El dia 29/05 sabem el resultat de l'anàlisi genètica. El pacient presenta un dèficit de l'enzim NAGS. Aquest dèficit enzimàtic només es pot diagnosticar amb una anàlisi genètica i mesurant l'activitat enzimàtica. Amb altres mètodes no es podria arribar a diferenciar d'altres trastorns del cicle de la urea.

Com veiem en la imatge 1 de l'annex, el NAG (producte de l'activitat enzimàtica del NAGS) és un activador al·lostèric que de forma natural activa el primer enzim del cicle de la urea, el CPS1. L'àcid carglúmic (o N-carbamilglutamat) és un anàleg estructural del NAG, per tant, actua també com a activador del CPS1. *In vivo*, el NAG s'hidrolitza per una acilasa, mentre que el N-carbamilglutamat (NCG) és resistent. L'NCG redueix dràsticament els nivells d'amoni en sang quan les hiperamonièmies són causades per dèficit d'NAGS.

El tractament del dèficit d'NAGS es fa únicament amb àcid carglúmic. Les dosis descrites són molt variables, van dels 10 als 250 mg/kg/dia, repartides entre dues i quatre preses. Dosis baixes de 10 mg/kg/dia s'han associat a increments ràpids de l'amoni sanguini, mentre que les dosis molt altes poden produir efectes adversos simpaticomimètics com taquicàrdia, suor, hipersecreció bronquial, temperatura corporal elevada i inquietud. El més recomanable és començar el tractament a dosis altes i anar-les reduint progressivament. Segons el grau de dèficit i l'activitat enzimàtica que presenti el pacient requerirà dosis més o menys altes^{1,4}.

Se li prescriuen 200 mg/12h VO (115 mg/kg/dia c/12h) d'NCG per ajustar la dosi a comprimits. Els comprimits es poden dissoldre en una petita part d'aigua, 5-10 mL i prendre'ls abans d'un àpat. Se li suspèn el fenilbutirat de glicerol, la citrul·lina i l'arginina tot i que

està descrit que alguns pacients necessiten una aportació extra d'aquests aminoàcids que en alguns TCU es converteixen en aminoàcids essencials. La carnitina la continuarà prenent ja que el dèficit és freqüent en pacients amb TCU. En algunes metabolopaties, l'eliminació està augmentada de forma que superarà la síntesi endògena i provocarà un dèficit secundari de carnitina⁵.

És important monitorar la resposta al fàrmac amb mesurament dels nivells d'amoni en sang. Es recomana també una vigilància sistemàtica de la funció hepàtica, renal i cardíaca i dels paràmetres hematològics^{1,4}. En l'última analítica feta al pacient (el 3/06), els nivells d'amoni en sang eren correctes com també ho eren la resta de paràmetres analítics.

IDEES CLAU

- Les hiperamonièmies són urgències vitals que requereixen tractament amb fàrmacs deplectors d'amoni i cofactors, a part d'altres mesures urgents.
- Si la causant de la hiperamonièmia és una metabolopatia, és molt important saber de quin tipus és ja que la gestió farmacològica que se'n faci ha de ser radicalment diferent.
- El dèficit d'NAGS és una malaltia extremadament rara que es tracta únicament amb NCG, un anàleg del NAG. També pot requerir tractament amb cofactors com la carnitina.
- Les dosis de l'NCG són molt variables i és imprescindible individualitzar-ne el tractament. En general, es recomana començar amb dosis altes, de 100-200 mg/kg i reduir-les progressivament fins a 10 o 15 mg/kg.
- Durant el tractament amb NCG, és important monitorar l'amoni sanguini i vigilar la funció hepàtica, renal i cardíaca i els paràmetres hematològics.

BIBLIOGRAFIA

1. Shi D, Allewell NM, Tuchman M. The N -Acetylglutamate Synthase Family : Structures , Function and Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2015;16:13004–22. doi:10.3390/ijms160613004.
2. Ortega DG, Cocho JA, Merinero B, Balcells S, Castejón E, Del Toro M, et al. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos de metabolismo. AECOM (Asociación Española para el estudio de errores congénitos del metabolismo). 2018. Disponible a: <https://ae3com.eu/recursos/>
3. Palacios Cuesta A, Sánchez Díaz JI. Protocolo de sospecha de enfermedad metabólica. *Soc Y Fund Española Cuid Intensivos Pediátricos* 2013:1–30.
4. Häberle J. Carglumic acid for the treatment of N-acetylglutamat synthase deficiency and acute hyperammonemia *Exp Rev Endocrinol metab.pdf*. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7(3):263–71.
5. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders 2012:0–1. doi:10.1186/1750-1172-7-32.

SALUT PÚBLICA

L'eradicació mundial de la poliomielitis i la tragèdia de la poliomielitis i la síndrome post-polio a Espanya. La poliomielitis i la seva eradicació (I part)

F. Parrilla, farmacèutic. Doctor en Salut Pública. Departament de Salut.

Resum

La poliomielitis, una de les malalties més greus i temudes de la infantesa, es troba en la fase final de l'eradicació a nivell mundial¹, després que, oficialment, es troba eradicada en quatre de les sis regions de l'OMS: Les Amèriques (1994), Pacífic Occidental (2000), Europa (2002) i Àsia Sud-oriental (2014)². Amb tot, no s'ha abaixat la guàrdia i la poliomielitis va ser declarada emergència de salut pública d'importància internacional (ESPII) al 2014, d'acord amb el Reglament Sanitari Internacional¹.

Encara que la malaltia sigui eradicada, la tragèdia de la poliomielitis continuarà per molts anys, ja que entre el 20-75% dels malalts que superin una poliomielitis patiran, dècades després, la síndrome post-polio (SPP). Al 2014 es va estimar que arreu del món hi podien haver entre 3-11 milions d'afectats³.

En aquest primer article es tractaran els punts següents: 1. Els virus de la polio, 2. La poliomielitis; 3. La història epidemiològica de la poliomielitis; 4. La post-polio; i 5. L'eradicació mundial de la poliomielitis (2019-2023). En un segon article (que apareixerà al proper número) es tractaran els trets distintius en la lluita contra la poliomielitis i la síndrome post-polio a Espanya.

1. Els virus de la polio⁴

L'agent causal de la poliomielitis és el virus de la polio. Hi ha tres serotips salvatges de virus de la polio: WPV1, WPV2 i WPV3. Aquests serotips es classifiquen en la família *Picornaviridae*, del gènere *Enterovirus*, de l'espècie *Enterovirus C humans*.

Els virus de la polio són petits (30nm), constituïts per un genoma amb una única cadena lineal d'àcid ri-

bonucleic de polaritat positiva [ARNss(+)]. L'extrem 5' està unit covalentment a la proteïna VPg que es creu que és l'iniciador (primer) en la síntesi de l'ARN. La proteïna VPg i l'ARN estan envoltats i protegits per una càpsida de simetria isocaèdrica. Aquesta càpsida està formada per 60 protòmers i cada protòmer està format per quatre proteïnes: tres proteïnes superficials (VP1, VP2 i VP3) i una proteïna interna (VP4). La càpsida intervé en la fixació i en la resposta específica a cadascun dels tres serotips del virus de la polio.

Els virus de la polio no presenten embolcall (són nuus) motiu pel qual són resistents a molts agents externs, inclosos els solvents dels lípids, cosa que afavoreix la seva transmissió per via indirecta (aigua, fomits, etc.). No obstant això, són sensibles al clor i al glutaraldehid.

El poliovirus penetren en un individu per via oral, es fixa als receptors CD155 i per endocitosi penetren a les cèl·lules, on es produeix la replicació del virus i per lisis cel·lular s'alliberen els virions (figura 1). Aquesta primera virèmia es dona a l'orofaringe, a l'intestí i als vasos limfàtics regionals. Posteriorment els virions arriben al reticle endotelial on es repliquen de nou (segona virèmia) i poden arribar a diferents òrgans, inclòs el SNC. Si la replicació es fa a les motoneurons de les astes anteriors de la medul·la espinal o del bulb, aquestes es destrueixen i originen una paràlisi flàccida, de durada diversa en funció de la intensitat i l'extensió del dany.

La paràlisi flàccida pot ser produïda no només pels tres serotips salvatges de la polio (WPV1 > WPV3 > WPV2) sinó també per altres tipus de poliovirus: el po-

liovirus derivats (VDPV) que són soques de poliovirus vius atenuats utilitzats a la vacunal oral Sabin, amb una divergència significativa respecte els poliovirus salvatges; i els poliovirus circulants (cVDPV) que s'originen per la recombinació dels VDPV amb enterovirus C no polio.

2. La poliomièlitis⁴

La poliomièlitis és una malaltia eradicable ja que es tracta d'una malaltia exclusivament humana, i l'ésser humà és l'únic reservori conegut. Amb l'aparició de la vacuna inactivada Salk (1955) aquesta possibilitat van augmentar extraordinàriament i al 1979 amb l'eradicació de la verola, les expectatives van ser enormes.

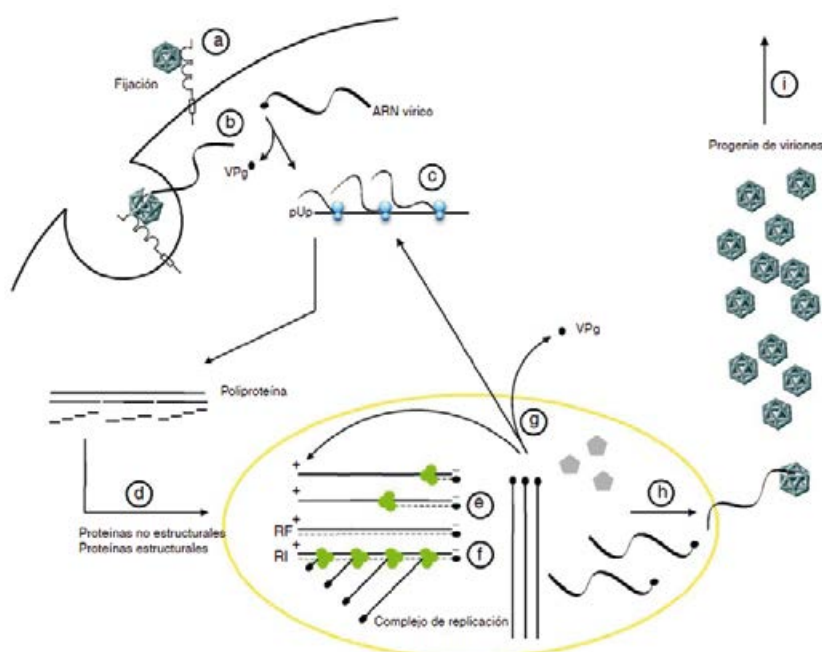
El principal mecanisme de transmissió és l'oral-fecal mitjançant l'aigua, els aliments o les mans contaminades amb femtes. També es pot produir la transmissió persona-persona (oral-oral). El virus és molt contagiós i s'infecten el 100% dels individus que no tenen anticossos. En l'actualitat (2018) únicament s'han detectat 33 casos al món, en Afganistan i Pakistan¹.

En el 90% del casos, la poliomièlitis és asintomàtica o passa desapercibuda. El període d'incubació és

de 7 a 10 dies, amb un interval de 4 a 35 dies. En la resta de casos la poliomièlitis pot ser: 1. Abortiva, lleu o menor (4-8%) amb febre, malestar general, cefalea, artràlgia, miàlgies, dolor de gola i símptomes gastrointestinals; 2. No paralítica o meníngia (1-2%) amb febre i signes de meningitis asèptica, dolor de cap i d'esquena, i rigidesa del clatell; o 3: Paralítica (<1%) amb l'aparició primer una forma abortiva (1a replicació) i posteriorment una paràlisi flàccida i asimètrica amb contractures doloroses dels músculs no afectats com a conseqüència de les lesions produïdes pel virus a les motoneurones⁴⁻⁵.

La poliomièlitis paralítica té tres formes clíniques en funció de les motoneurones afectades: espinal (la forma més freqüent amb afectació de les extremitats), bulbar (produeix la paràlisi respiratòria) i bulboespinal. Segons el grau i l'extensió de la lesió, la paràlisi pot ser reversible (amb un període de recuperació de fins a 6 mesos) o irreversible (es produeixen deformitats, atrofies i contractures permanents). La mortalitat pot afectar al 5-10% dels infants i al 15-30% dels adolescents i adults, sobretot com a conseqüència de la paràlisi respiratòria.

Figura 1. Replicació del virus de la polio⁴



- a Endocitosi
- b Pèrdua de la càpsida
- c Traducció del ARNss(+) i síntesi d'una poliproteïna
- d Proteolisi de la poliproteïna amb formació de les proteïnes estructurals i no estructurals del virus;
- e Síntesi de l'ARN bicatenari: ARNss(+) i ARNss(-). És l'anomenada forma de replicació o RF
- f Replicació de les cadenes d'ARNss(+) a partir de les cadenes d'ARNss(-). És l'anomenat intermediari replicatiu (RI)
- g Les cadenes d'ARNss(+) es poden fer servir en nous processos de traducció; o
- h Les cadenes d'ARNss(+) poden unir-se a precursors de la càpsida per formar la càpsida
- i Alliberament dels virions per lisi cel·lular.

En el cas de les paràlisis flàccides agudes, cal fer el diagnòstic diferencial. La poliomièlitis no té un tractament específic. Es fa servir la fisioteràpia per a minimitzar les seqüeles i facilitar la recuperació. La respiració assistida és fonamental en el cas de paràlisi respiratòria. També es pot recórrer a la cirurgia correctora i al ús d'aparells ortopèdics en el cas de deformitats i paràlisis.

La prevenció de la poliomièlitis s'aconsegueix mitjançant la immunització activa administrant diverses dosis de vacunes. De vacunes hi ha de dos tipus: la vacuna inactivada Salk (1955) i la vacuna atenuada Sabin (1961). La vacuna Salk és una vacuna injectable intramuscular, que proporciona immunitat individual i que actualment s'administra conjuntament amb altres vacunes (vacuna combinada). La vacuna atenuada Sabin és una vacuna oral, que proporciona immunitat individual i de grup i que produeix una major immunitat al simular una infecció natural. La vacuna Sabin té una sèrie d'avantatges respecte a la vacuna Salk: és fàcil d'administrar, es més barata i proporciona una major immunitat⁶. Però també té l'inconvenient que els virus atenuats poden mutar i produir casos de poliomièlitis associats a la vacunació oral (VDPV i cVDPV).

3. La història epidemiològica de la poliomièlitis⁶

Des del punt de vista epidemiològic, la història de la poliomièlitis es divideix en tres fases: fase endèmica, fase epidèmica i fase de control epidèmic.

a) Fase endèmica (des de l'antiguitat fins al segle XIX amb una activitat clínica esporàdica).

Segons alguns estudis, l'origen de la poliomièlitis estaria a l'Orient Mitjà i a l'Orient proper, entre el 3.000-2.700 aC, a les civilitzacions egípcia i mesopotàmica, per expandir-se a altres civilitzacions urbanes. El primer registre gràfic correspon a una estela egípcia (1.400 aC) en que apareix un sacerdot amb un bastó i una deformitat a la cama dreta (figura 2). La poliomièlitis també apareix referenciada als textos clàssics, com en el tractat hipocràtic *Epidèmies* (segles V-IV aC) o als escrits de Gal·lè (130-200).

A finals del Segle XVIII les descripcions sobre la malaltia es van intensificar per l'interès social i mèdic per la infància en el context de la Il·lustració, com el tractat de les malalties del nen de Michael Underwood. Al segle XIX va aparèixer un renovat interès per les manifestacions epidèmiques de les malalties. És aleshores quan apareixen les descripcions més completes fins al moment: Jacob Heine (1840) i Karl Oskar Medin (1887).

b) Fase epidèmica (des de mitjans del segle XIX fins a la dècada dels 50 del segle XX).

El canvi de comportament de la poliomièlitis, d'endèmica a epidèmica, provocà l'aparició de brots cada vegada més importants, de major magnitud, fins a convertir-se en un problema de Salut Pública, assolint una gran gravetat després de la Segona Guerra Mundial (1945).

A començaments de segle es van iniciar les investigacions a la recerca del microorganisme responsable

Figura 2. Estela egípcia de la XVIII dinastia⁴



de la malaltia. Entre 1909 i 1913 es va descobrir el virus poliomielític gràcies als treballs de Karl Landsteiner, Erwin Popper, Simon Flexner i Hideyo Noguchi.

Les dues etapes que compren aquesta fase són: d'emergència epidèmica (1880-1920) i d'expansió global (1921-1955).

b.1) Etapa d'emergència epidèmica (1880-1920)

A partir de l'epidèmia de Suècia (1881) i amb el canvi de segle, la gravetat de les epidèmies va anar en augment fins que va aparèixer la gran epidèmia de Nova York (1916). En aquell moment es va començar a tenir consciència social del problema i es van prendre les primeres mesures legislatives contra la poliomielitis: va ser de declaració obligatòria a Anglaterra i Gales (1912) i a Espanya (1916).

b.2) Etapa d'expansió global (1921-1955)

Després de la Primera Guerra Mundial (1918), el Comitè d'Higiene de la Lliga de les Nacions va marcar

unes directrius per l'intercanvi ràpid d'informació epidemiològica de les malalties de declaració obligatòria, com era el cas de la poliomielitis aguda i la polioencefalitis aguda. Això va permetre tenir un major coneixement epidemiològic i va constatar l'expansió global de la poliomielitis: a Europa, del nord cap al sud, i a Nord-Amèrica, dels EUA cap a Canadà i a la inversa. Aquesta expansió es va veure afavorida tant pel moviment de tropes durant els conflictes bèl·lics com pel desplaçament de la població infantil, que era evacuada de les grans ciutats (que eren bombardejades) i enviada a les zones rurals, així com l'escassetat en l'alimentació i el deteriorament de les condicions de vida durant les guerres i els anys posteriors.

Les epidèmies de poliomielitis dels anys 30 i 40 va ser de tal magnitud que es van començar a fer les primeres passes per a constituir les associacions de lluita contra la poliomielitis: la Fundació Nacional per a la Paràlisi Infantil (NFIP) dels EUA (1938) i l'Associació Europea contra la Poliomielitis (1951). L'OMS (fundada al 1948) va incorporar a la seva agenda, des del primer moment, la lluita contra la poliomielitis.

c) Fase de control epidèmic (des de l'administració de la vacuna Salk fins a l'actualitat).

A la dècada dels 40 es va iniciar la lluita intensa contra la poliomielitis orientada cap al descobriment d'una vacuna eficaç per la seva prevenció. Al 1949 David Bodian, Isabel M. Morgan i Howard A. Howe van separar serològicament els tres tipus de poliovirus (WPV1, WPV2 i WPV3) i John F. Ender, Thomas H. Weller i Frederick C. Robbins van aconseguir cultivar els virus en cultius de cèl·lules embrionàries humanes. D'aquesta manera es va iniciar el camí al desenvolupament de les vacunes⁴.

Al primer simposium de l'AEP (1953) es va deixar constància de que "la vacunació contra la poliomielitis depenia de les investigacions que es realitzaven en diferents laboratoris" i que els possibles mètodes de vacunació eren tres: 1. Injecció d'un virus mort utilitzant adjuvants per a reforçar l'efecte immunitzant (procement Salk); 2. Administració d'un virus viu no patògen

Figura 3. Objectius i cronograma del Pla estratègic per a l'eradicació de la poliomielitis a la fase final 2013-2018⁵

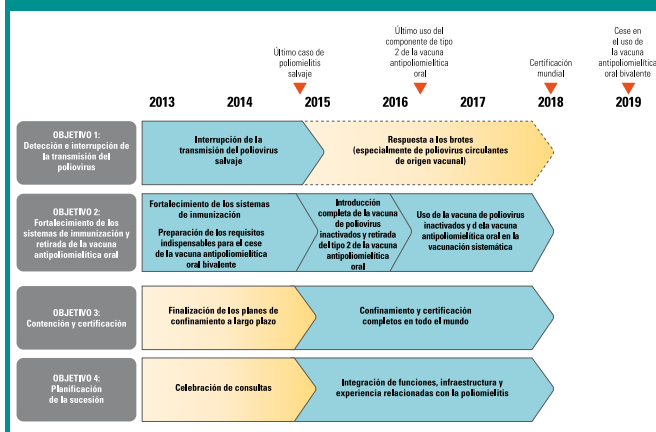
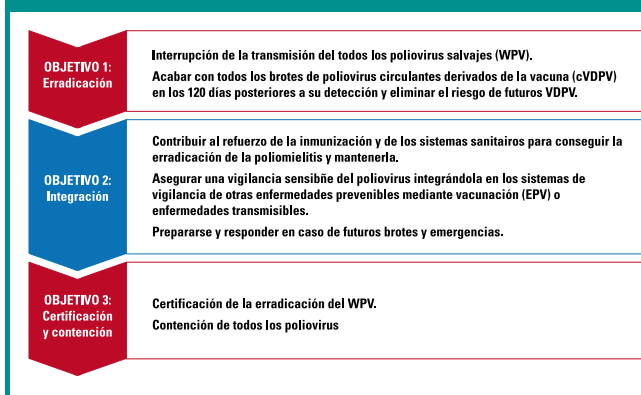


Figura 4. Objectius de l'Estratègia per a la Fase Final de l'Eradicació de la Poliomielitis 2019-2023¹



per via digestiva; 3. Immunització amb un virus actiu recobert d'una protecció passiva amb anticossos específics⁷.

Les dues etapes que compren aquesta fase són: de retirada global (1955-1988) i d'eradicació global (1988-2018)

c.1) Etapa de retirada global (1955-1988)

El 12 d'abril de 1955 es va comunicar els resultats positius dels assajos realitzats amb la vacuna Salk i la notícia es va difondre ràpidament a tot el món. Aquesta primera vacuna presentava una efectivitat del 90% pels WVP2 i WVP3 i del 60-70% pel WVP1. Immediatament es va iniciar una campanya massiva de vacunació als EUA, Canadà i la majoria de països europeus (Espanya va ser una de les excepcions). No obstant això, al maig de 1955 es van aturar les vacunacions al aparèixer casos de poliomièlitis associats a un lot de vacunes dels laboratoris Cutter de Berkeley (conegut com incident Cutter) en que el virus no va ser inactivat correctament. Al juny de 1955 es van reiniciar les vacunacions als EUA i als països europeus que l'havien suspès.

Al 1961 es va aprovar l'ús de la vacuna oral Sabin després dels assajos a gran escala realitzat a diversos països on la major part de la població era no immune a la poliomièlitis i on no s'havia fet servir la vacuna Salk (Singapur, Mèxic, Txecoslovàquia i diverses repúbliques de la URSS)⁷. La posada en marxa d'aquesta vacuna i els bons resultats obtinguts en la seva aplicació va provocar l'establiment de molts programes de vacunació en molts països que encara no havien començat les vacunacions i a la substitució de la vacuna Salk per la vacuna Sabin en alguns dels programes ja iniciats, ja que presentava una sèrie d'avantatges: la major facilitat d'aplicació, un menor cost i una major immunització inclús amb vacunacions no completes.

Tot i que alguns països van eradicar la poliomièlitis del seu territori fent servir la vacuna Salk, va ser amb la vacuna Sabin que es va aconseguir el control de la poliomièlitis (desaparició de casos) en pocs anys. Es van establir programes de vacunació per a immunitzar als nadons i revacunacions periòdiques als infants per

a mantenir la immunitat i també mantenir la vigilància epidemiològica dels programes de vacunació. Al 1974 l'OMS va reforçar aquestes mesures al establir el Programa expandit d'Immunització contra la poliomièlitis

c.2) Etapa d'eradicació global (1988-2018)

Amb la disminució del nombre de casos, va arribar l'optimisme. Al 1984 el Comitè de l'Oficina Regional de l'OMS per Europa es va marcar com a objectiu l'eradicació de la poliomièlitis a Europa. I al 1988, en la 41a Assemblea General de l'OMS, es va publicar una resolució amb el compromís de la eradicació global de la poliomièlitis per l'any 2000. No obstant això, encara avui dia (2020) no ha estat possible, tot i els objectius assolits: 1. S'ha passat de 350.000 casos anuals en 125 països al 1988 a 33 casos en dos països veïns (Afganistà i Pakistan) al 2018¹; 2. L'eradicació del WPV2 al 2012, la no detecció del WPV3 des del 2012, i la reducció de la incidència en més del 90% del WPV1 des del 2014¹; i 3. L'eradicació de la poliomièlitis en 4 de les 6 regions de l'OMS: Les Amèriques (1994), Pacífic Occidental (2000), Europa (2002) i Àsia Sud-oriental (2014)².

Des del 1988, l'estratègia de l'eradicació de la poliomièlitis s'ha basat en dos eixos fonamentals: les campanyes de vacunació i la vigilància epidemiològica. Els conflictes bèl·lics i la manca de formació han dificultat les campanyes de vacunació, han disminuït els nivells de cobertura vacunal i ha facilitat la circulació dels poliovirus amb els moviments migratoris de la població⁴.

Amb les campanyes de vacunació dirigides als infants menors de 5 anys s'han protegit als individus i s'ha generat una immunitat de grup que ha dificultat la transmissió dels virus⁴. Amb tot, al 2016 es va fer la substitució, a nivell mundial, de la vacuna oral trivalent per la vacuna oral bivalent, sense el component tipus 2, ja que era el responsable de la majoria dels casos de poliomièlitis associats als PVDV de la vacuna oral. L'eliminació de la vacuna oral està prevista pel 2020².

Amb la vigilància epidemiològica es detecten els casos de poliomièlitis i s'esbrina si hi ha o no hi ha virus circulants, tant salvatges com els derivats de la vacuna oral. També es fa vigilància sobre l'etiologia de

la paràlisi flàccida per fer el diagnòstic diferencial respecte a la poliomièlitis i si la causa és un poliovirus, fer la seva identificació genètica⁴.

La lluita contra la poliomièlitis ha estat una tasca complexa i col·lectiva. A l'assemblea de l'OMS de gener de 2004 es va aprovar el Pla estratègic 2004-2008 per l'eradicació de la poliomièlitis, en el qual van col·laborar UNICEF, els centres per al control i la prevenció de les malalties dels EUA (CDC) i la fundació Rotary International. Posteriorment es varen aprovar altres plans estratègics (2009-2012, 2013-2018 i 2019-

2023) i s'ha incorporat en la lluita contra la poliomièlitis la Fundació Bill i Melinda Gates⁴.

4. La post-polio⁸

La síndrome postpolio (SPP) es va donar a conèixer a finals dels anys 70 del segle XX quan es va observar que individus adults que s'havien recuperat d'una poliomièlitis aguda paralítica molts anys enrere, començaven a patir un cansament excessiu, dolor muscular i articular, i de nou, pèrdua de força muscular. Aquesta síndrome es manifesta quan apareixen canvis en el procés de remodelació natural de les neurones motores supervivents de la poliomièlitis, modificant l'estat d'adaptació d'aquestes motoneurones, la qual cosa provoca un empitjorament sobtat de l'individu pel trencament del delicat equilibri que li havia permès superar la poliomièlitis.

La SPP es manifesta en els 20-75% dels individus que van superar la poliomièlitis, entre els 15-60 anys després de patir una paràlisi aguda o una malaltia no paralítica. Al 2014 es va estimar que arreu del món hi havia 15.000.000 de supervivents de poliomièlitis la qual cosa podria suposar entre 3-11 milions d'afectats de SPP³(taula 1).

La SPP és una malaltia neurològica rara que provoca fatiga, debilitat muscular progressiva amb pèrdua de funció i dolor. Altres símptomes freqüents són atròfia de les extremitats, de la musculatura d'innervació bulbar i dels músculs respiratoris; fatiga muscular i disminució de la resistència a l'esforç, dolors articulars i musculars; i astènia. També pot provocar dificultat a l'empassar, problemes respiratoris, alteracions de la parla i símptomes de tipus psicològic (ansietat, depressió, insomni, alteracions de la concentració i la memòria). La SPP, en funció del grau, pot afectar a les activitats diàries i provocar incapacitat laboral i inclús requerir l'assistència de terceres persones. En casos més greus pot produir la mort de l'individu per insuficiència respiratòria.

A l'any 2000 es varen definir els primer criteris diagnòstics de la malaltia⁵ (taula 2). El diagnòstic és basava en els antecedents de poliomièlitis, en un examen neurològic i en proves complementàries per fer el diag-

Taula 1. Casos notificats de supervivents de poliomièlitis en diversos països i percentatge de SPP desenvolupats³

País	Població a meitat de 2014 (en milions)	Casos notificats de supervivents de poliomièlitis	% de supervivents de poliomièlitis	% (rang) de prevalença de SPP entre els supervivents de poliomièlitis
Austràlia	23,5	400.000	1,74	20-45
Brasil	202,8	140.000	0,07	68-78
Canadà	35,5	30.000	0,08	20-40
Dinamarca	5,6	12.000	0,21	14-60
França	64,1	60.000	0,09	10-45
Alemanya	80,9	100.000	0,12	15-55
Itàlia	61,3	80.000	0,13	15-75
Japó	127,1	30.000	0,02	50-85
Noruega	5,1	7.500	0,15	14-85
Polònia	38,5	30.000	0,08	25-80
Espanya	46,5	45.000	0,10	No avaluat
Suècia	9,7	15.000	0,15	50-80
EUA	317,7	640.000	0,20	25-40
Regne Unit	64,5	30.000	0,05	30-60
Al món (estimació)	7.238,0	15.000.000	0,21	No avaluat

Taula 2. Criteris diagnòstics de la SPP⁵

1. Haver patit una poliomièlitis paralítica amb evidència de pèrdua de neurones motores (confirmada per la història clínica, presència de debilitat i atròfia muscular i presència de denervació crònica a l'estudi electromiogràfic o EMG)
2. Presentar una recuperació completa o parcial després de patir la malaltia aguda, seguida d'un interval (superior als 15 anys) de funció neurològica estable.
3. Inici brusc o gradual d'una nova debilitat muscular o fatiga anormal, progressiva i persistents, amb o sense fatiga generalitzada, atrofia o dolor muscular o articular (l'inici agut pot ser després d'inactivitat, trauma o cirurgia)
3. Els símptomes persisteixen com a mínim un any.

nòstic diferencial amb altres malalties. No existeix un tractament curatiu de la malaltia. Es recomana realitzar un programa moderat d'exercicis físics per reforçar i millorar la musculatura. La fisioteràpia pot ajudar, però no està demostrada la seva eficàcia. Com a alternativa es poden fer servir imans per combatre el dolor. En general es recomana un règim de vida especial amb exercici moderat i dieta equilibrada i realitzar controls mèdics periòdics.

Amb tot, la SPP no ha estat reconeguda internacionalment com una malaltia fins al 2010, quan es va incloure a la classificació internacional de malalties, amb

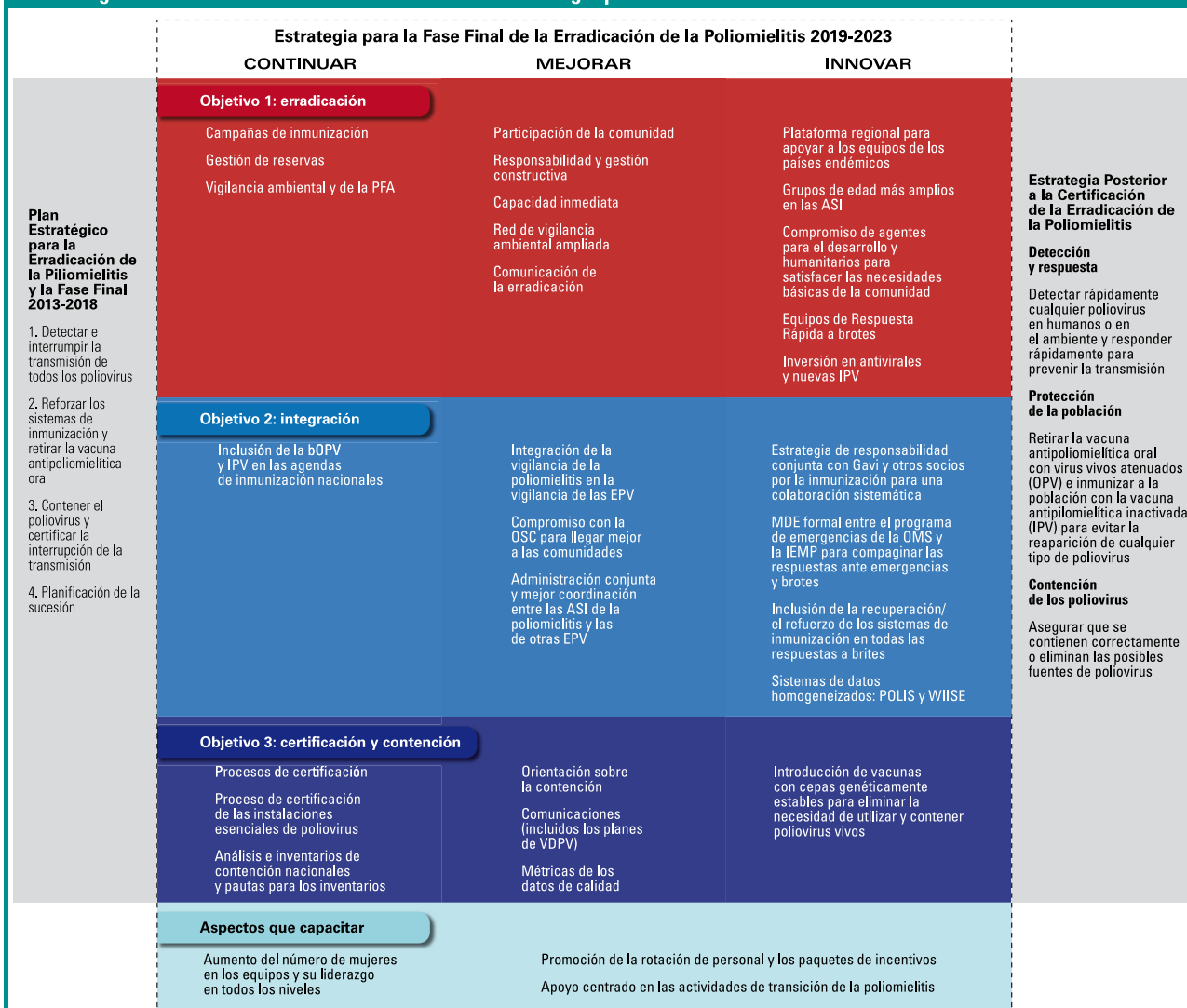
el codi G14³.

5. L'eradicació mundial de la poliomielitis (2019-2023)

Al 1988 l'OMS va establir com a objectiu la Iniciativa per a l'Eradicació Mundial de la Poliomielitis (IEMP) i al 1995, el Director General de l'OMS va nomenar una Comissió Mundial per l'Eradicació de la Poliomielitis (CMC), amb la finalitat de supervisar les activitats de certificació de l'eradicació de la poliomielitis a nivell mundial⁹.

Al maig de 2012, l'Assemblea Mundial de la Salut (AMS) va establir el Pla estratègic per la poliomielitis

Figura 5. Resum dels elements fonamental de l'Estratègia per a la Fase Final de l'Eradicació de la Poliomielitis 2019-2023¹



PFA: Parálisis flácida aguda; ASI: Actividad suplementaria de Inmunización; bOPV: Vacuna antipoliomielítica oral bivalente; EPV: Enfermedades prevenibles mediante vacunación; OSC: Organización de la sociedad civil; MDE: Memorándum de entendimiento; IEMP: Iniciativa para la Erradicación Mundial de la Poliomielitis; POLIS: Sistema de Información sobre la poliomielitis; WIISE: Sistema de Información sobre la Inmunización de la OMS; VDPV: Poliovirus derivado de la vacuna.

Fuente: OMS

i la fase final 2013-2018, amb la finalitat de completar l'eradicació i la contenció de tots els poliovirus, tant els salvatges com els relacionats amb les vacunes, de manera que cap nen estigués afectat de poliomièlitis paralítica⁹ (figura 3). Aquest objectiu no es va assolir, motiu pel qual es va dissenyar l'Estratègia per a l'eradicació de la poliomièlitis 2019-2023. Aquest nou marc d'actuació no pretenia substituir el Pla estratègic 2013-2018 ja que els seus objectius i les principals estratègies desenvolupades en l'eradicació de la poliomièlitis han estat efectives (figura 3).

Amb l'Estratègia per a l'eradicació de la poliomièlitis 2019-2023 es vol analitzar com definir els objectius a assolir (figura 4) per tal de determinar quines activitats han de continuar, quines millores cal implementar i quines innovacions cal introduir per garantir l'èxit de la IEMP¹ (figura 5).

L'Estratègia per a l'eradicació de la poliomièlitis 2019-2023 també serveix per donar suport tant al Pla d'Acció Estratègic sobre la Transició relativa a la Poliomièlitis, en aquells països que ja es troben lliures de poliomièlitis, com cap a l'Estratègia Posterior a la

Certificació de l'Eradicació de la Poliomièlitis, quan encara no ha estat assolida¹.

Està previst fer una revisió a meitat del cicle (al 2021) per avaluar l'Estratègia i planificar una transició tranquil·la cap al període posterior a la certificació. El cost total estimat de l'Estratègia 2019-2023 és de 5.100 milions de dòlars americans (USD).

Conclusions

L'eradicació mundial de la poliomièlitis està més a prop que mai, però encara no ha estat assolida, tot i els anys i els esforços dedicats i els objectius assolits. L'eradicació mundial ja està ben definida, sobretot a partir del 2014, quan la poliomièlitis va ser declarada una emergència de salut pública d'importància internacional (ESPII) d'acord amb el Reglament Sanitari Internacional (RSI) i es va convertir en un objectiu de salut mundial i un afer de seguretat sanitària mundial.

Tot i que, a curt termini, la poliomièlitis acabi desapareixent no ho faran les seves seqüeles, la síndrome post-polio (SPP), que patiran els afectats de poliomièlitis, en algun moment de la seva vida, durant anys o dècades després d'haver patit la poliomièlitis.

BIBLIOGRAFIA

1. Estrategia para la fase final de la erradicación de la poliomièlitis 2019-2023. Erradicación, integración, certificación y contención. Disponible a: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/03/Spanish-Polio-Endgame-Strategy-Executive-Summary.pdf> [Accés el 13/01/2020]
2. López-Perea N, Cabrerizo Sanz M, Torres de Mier M et al. Plan de acción en España para la erradicación de la poliomièlitis. Vigilancia de la parálisisflácida aguda y vigilancia de enterovirus. Informe de 2017. Disponible a: file:///C:/Users/Fernando/Downloads/Informe_anual_PFA_2017_v2.pdf [Accés el 13/01/2020]
3. Baj A, Colombo M, Headley JL et al. Post-polio myelitis syndrome as a possible viral disease. *International Journal of Infectious Diseases* 2015;35:e107-e116.
4. García-Sánchez JE, García-Sánchez E, García-Merino E et al. La polio, el largo camino hacia el final de la partida. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* 2015;33(10):e69-e78.
5. Esteban J. Poliomièlitis Paralítica. Nuevos Problemas: El síndrome postpolio. *RevEsp Salud Pública* 2013;87:517-522.
6. Porras Gallo MI, Ayarzagüena Sanz M, De las Heras Salord J, Báguena Cervellera MJ. El drama de la polio. Un problema social y familiar en la España Franquista. Ed. Los libros de la Catarata. Madrid. 2013. 271p.
7. Porras Gallo MI, Báguena Cervellera MJ, Ballester Añón R, De las Heras Salord J. La Asociación Europa contra la Poliomièlitis y los programas europeos de vacunación. *Dynamis* 2012; 32(2):287-310.
8. León Rega P, Echevaria Mayo JM. La poliomièlitis y el síndrome post-polio: Una breve revisión. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. 2016. En: Presentación de las demandas de EPE-Euskadiko Polio Elkarte a la Comisión de Salud del Parlamento Vasco. Vitoria-Gasteiz 2016. [accés 29/11/2019]. Disponible a: <chrome-extension://oemmn-dcbldboiebfnladdacbfmadadm/http://www.legebiltzarra.eus/irud/10/00/036020.pdf>
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Pla d'acció a Espanya per a l'Eradicació de la poliomièlitis. Febrer de 2016. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanPolio/docs/Plan_erradicacion_poliomièlitis.pdf [Accés el 13/01/2020]

COVID-19, actualitzacions

L'inici de la pandèmia de Covid-19 a Catalunya i el brot de Covid-19 a la Conca d'Òdena

F. Parrilla, farmacèutic. Doctor en Salut Pública. Departament de Salut.

INTRODUCCIÓ

El 21 de gener de 2020, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va fer el primer comunicat sobre la COVID-19, en el qual s'informava que el 31 de desembre de 2019, la Xina va notificar diversos casos de pneumònia atípica d'origen desconegut detectat a la ciutat de Wuhan, província de Hubei. També s'informà que entre el 31 de desembre i el 3 de gener s'havien produït 44 casos, que el causant era un nou coronavirus, el qual s'havia aïllat el passat 7 de gener i que s'estava realitzant la seqüenciació genòmica per a desenvolupar kits de diagnòstic. La situació a data 20/01/2020 era la següent: 278 casos a la Xina, 2 casos a Tailàndia, 1 cas a Japó i 1 cas a Corea del Sud¹.

En pocs dies la malaltia s'escampà ràpidament i el 30 de gener de 2020, l'OMS va declarar la nova epidèmia com una "Emergència de Salut Pública d'importància internacional", quan a la Xina s'havien notificat 7.736 casos confirmats (1370 casos en estat greu), 12.167 casos sospitosos i 170 defuncions i, a la resta del món, la malaltia s'havia estès a 5 regions de l'OMS, inclosa la regió Europea, amb 5 casos a França, 4 casos a Alemanya i 1 cas a Finlàndia, provocant un total de 82 casos confirmats i cap defunció, en 18 països²⁻³.

Tot i que a Europa havien aparegut casos esporàdics entre viatgers, el 20 de febrer de 2020 es va notificar el primer brot de transmissió comunitària de COVID-19 a Europa, concretament a la regió de la Llombardia (a Itàlia) amb 20 casos. L'endemà, es publicà un ordre ministerial per aïllar i confinar la població de 10 municipi de la Llombardia on s'estableixen mesures urgents per prevenir i contrarestar una possible transmissió del virus⁴. En només una setmana es farà evident que la COVID-19 és una realitat a Itàlia i per tant, a Europa⁵ (taula 1).

A Espanya, les autoritats sanitàries parlaven de risc

baix d'arribada de la malaltia, més enllà d'algun cas esporàdic que pugués arribar principalment de les regions nord-italianes de Llombardia, Vèneto, Emília-Romanya i Piemont i per tant, no es va prendre cap mesura preventiva. Els desplaçaments aeris entre Espanya i Itàlia es van continuar realitzant amb total normalitat, sense cap restricció i sense cap mesura preventiva, i va ser l'origen de l'aparició d'un dels focus de la pandèmia a València, després que millers de valencians van tornar d'assistir al partit de futbol de la Champions League Atalanta-València del 19/02/2020, on precisament es trobaria l'epicentre de la pandèmia a Itàlia que estava a punt d'esclatar⁶. Les cancel·lacions de vols entre Espanya i Itàlia no es produirà fins el 10/03/2020⁷.

L'epidèmia de COVID-19 va continuar la seva expansió imparable arreu del món i l'11/03/2020 l'OMS fa la declaració de pandèmia global⁸. A Europa aquesta expansió s'havia accelerat moltíssim fins als punt que el 13 de març de 2020, l'OMS va declarar que Europa s'havia convertit en el nou epicentre de la pandèmia de COVID-19, al constatar que s'estaven notificant més casos confirmats i més defuncions que a tota la resta de països del món, exceptuant a la Xina, on la pandèmia ja anava retrocedint⁹ (taula 2).

Taula 1. Inici de la pandèmia de COVID-19 a la Llombardia⁵ (elaboració pròpia)

Data	21/2/20	22/2/20	23/2/20	24/2/20	25/2/20	26/2/20	27/2/20
N casos	20	79	132	219	283	374	528
N morts	0	2	2	5	7	12	14

Taula 2. Pandèmia de COVID-19 a data 13/03/2020⁹ (elaboració pròpia)

	A la Xina	Fora de la Xina	Al món
Casos nous	18	9.746	9.764
Casos totals	81.021	61.513	142.534
Morts nous	14	423	437
Morts totals	3.194	2.198	5.392

L'inici de la pandèmia a Catalunya

A Catalunya, el primer cas de COVID-19 es va notificar el 25 de febrer de 2020. Es tractava d'una dona italiana, resident a Barcelona, que va viatjar a Bèrgam i Milà, a Itàlia, entre el 12 i el 22 de febrer. A partir d'aquest moment s'inicià una primera fase de degotejos de casos i no va ser fins el 10 de març que els positius van arribar al centenar. A partir de llavors els casos creixen de manera exponencial, i el 18 de març ja es superaven els 4.000 casos positius¹⁰ (gràfic 1).

No obstant això, la transmissió comunitària de la pandèmia per COVID-19 es molt probable que s'iniciés abans. En un estudi preliminar coordinat pel professor Daniel Prieto Alhambra del Botnar Research Center de la Universitat d'Oxford, es va revisar el comportament atípic

de la grip a Catalunya entre el 4 de febrer i el 20 de març de 2020, on els hospitals catalans van atendre uns 8.000 casos més de l'esperat, cosa que suposava un excés de casos del 20%. La hipòtesi de l'estudi és que aquest excés de grip, tan pronunciat a partir del 4/02/2020 i en totes les edats, no va ser aleatori, sinó que va respondre a una confusió entre els símptomes de la grip i els de la COVID-19. Per tant, al febrer de 2020 es van diagnosticar entre 1.800 i 14.000 casos de grip que podrien ser casos de COVID-19¹¹⁻¹². D'aquesta manera la transmissió comunitària del coronavirus va passar completament inadvertida.

Des de finals de febrer fins al dia 11/03/2020 es prenen les primeres mesures operatives a Catalunya per fer front al coronavirus¹³ (taula 3). El dia 11/03/2020 el President de la Generalitat va anunciar l'activació de la fase d'alerta del Pla PROCICAT per mantenir la contenció del coronavirus. Aquesta activació va suposar l'aplicació d'una sèrie de mesures, per un termini inicial de 15 dies i ampliables en funció de l'evolució de la situació (taula 4) a més d'activar 5 grups de treball (el grup sanitari, el grup de salvament i rescat, el grup d'avaluació per al risc de la població, el grup logístic i el grup d'ordre) i donar instruccions per elaborar un pla de mesures per fer front a l'impacte econòmic del coronavirus¹³.

El 14/03/2020, el Govern de l'Estat va decretar l'estat d'alarma¹⁴, la qual cosa suposarà la recentralització de les competències en matèries de sanitat, defensa, interior i transport, mobilitat i agenda urbana, establint un comandament únic en la presa de decisions. Amb aquest estat d'alarma es varen suspendre les classes a tots els nivells educatius, el comerç minorista (amb excepcions), els espectacles i les activitats esportives, les activitats d'hosteleria i restauració i les visites a museus i monuments. En definitiva, s'inicià el confinament de la població en els seus domicilis i la progressiva aturada de l'activitat econòmica del país.

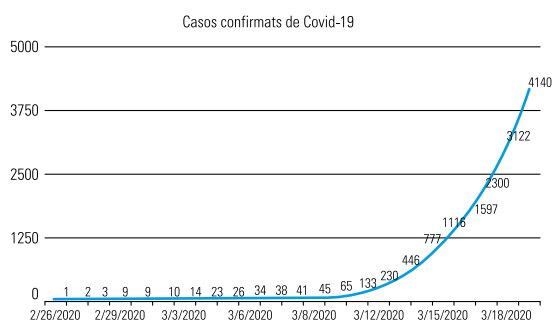
El brot de la conca d'Òdena¹³

L'11/03/2020, el mateix dia de l'activació de la fase d'alerta del Pla PROCICAT, el Govern de la Generalitat va comunicar el primer brot de transmissió comunitària de coronavirus SARS-CoV-2 a Catalunya, associat a l'hospital

Taula 3. Les primeres mesures operatives adoptades a Catalunya per fer front al coronavirus¹³

Data	Mesura adoptada
27/02/2020	Es realitza una reunió de coordinació entre l'ajuntament de Barcelona i la Generalitat per fer el seguiment de la COVID-19.
28/02/2020	Es reforcen 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 realitzaran al domicili dels afectats.
03/03/2020	El Govern de la Generalitat aprova reforçar les mesures contra el coronavirus revisant el pla d'actuació del Pla de Protecció Civil de Catalunya PROCICAT per emergències associades a malalties transmissibles emergents d'alt risc i se activa la fase de prealerta.
03/03/2020	Es comunica que s'habiliten més laboratoris (fins 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	Es suspensen 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 pels centres sanitaris.

Gràfica 1. Inici de la pandèmia a Catalunya¹⁰ (elaboració pròpia)



d'Igualada. Es va comunicar que, fins al moment hi havia 20 persones infectades, 8 de les quals eren professionals sanitaris. També es varen identificar 250 contactes, 200 dels quals eren professionals sanitaris. A més, s'havia produït una mort a la Unitat de Cures Intensives (UCI) i dues morts més s'estaven investigant per si tenien relació amb el coronavirus. Davant d'aquesta situació, el Govern va prendre una sèrie de mesures que es varen aplicar a l'endemà:

- Tancament d'escoles, instituts i campus universitaris d'Igualada, Jorba, Santa Margarida de Montbui, Vilanova del Camí i Òdena.
- Tancament de les escoles bressol d'Igualada.
- Tancament dels dos casals cívics de la Generalitat a Igualada.
- Mesures de protecció per les persones més vulnerables a les residències pel que fa a les visites i per gestionar també la contenció en els centres de dia de la gent gran.

A l'endemà, el Govern de la Generalitat anuncià el confinament perimetral dels 70.000 habitants dels 4 municipis de la conca de l'Òdena (Igualada, Vilanova del Camí, Santa Margarida de Montbui i Òdena) a partir de les 0:00 hores del 13/03/2020, per evitar la propagació del coronavirus a la resta del territori català. En aquells moment Catalunya es trobava a l'inici de la pandèmia (gràfica 1) i 58 d'aquests casos corresponen al brot de la conca d'Òdena. D'aquesta manera, els habitants de la conca d'Òdena es varen convertir en els primers ciutadans de l'estat espanyol en ser confinats dintre dels seus municipis. Només 48 hores després ho estarà tota la població espanyola.

El brot a la conca d'Òdena es va propagar ràpidament (taula 5) amb la mateixa facilitat que ho va fer a la resta de Catalunya i de l'estat espanyol. De fet, no es va aplicar cap mesura específica per a evitar la transmissió del virus dintre de la zona perimetral, més enllà de les ja establertes el dia 11/04/2020 i les establertes per l'Estat d'alarma. Totes les mesures aplicades a posteriori van estar encaminades a evitar el col·lapse de l'hospital d'Igualada (taula 6). No serà fins al 25/03/2020 que es va proposar activar la fase 2 del Pla PROCICAT, és a dir, el confinament domiciliari dels habitants de la conca d'Òdena com

a mesura per a evitar la transmissió del virus a la zona de confinament. Aquesta mesura no va ser autoritzada per l'Estat Espanyol (que en tenia les competències exclusives des de l'aprovació de l'estat d'alarma) a pesar de l'elevada taxa d'incidència a la Conca d'Òdena (63,1 casos per 100.000 habitants), molt superior a Catalunya (6,9), a España (7,4), a la Comunitat de Madrid (27,9) i inclús a la Llombardia (41,6).

Taula 4. Mesures aprovades a la fase d'alerta del Pla PROCICAT¹³

Els esdeveniments esportius, professionals i no professionals, que se celebrin a Catalunya es faran a porta tancada, excepte aquells en què hi participin menors d'edat, que podran anar acompanyats.

Es suspenen o s'ajornen les activitats col·lectives en espais tancats o oberts que impliquin una concentració superior a 1.000 persones. En els casos en què aquestes activitats es desenvolupin en espais amb aforament inferior a les 1.000 persones, es podran celebrar únicament si només s'ocupa un terç de l'aforament màxim autoritzat, amb l'objectiu de garantir un espai de separació adequat entre els participants.

Aquestes mesures de restricció s'apliquen a espectacles públics, recreatius i d'oci, activitats culturals, religioses o similars, amb independència que siguin ofertes per un titular, explotador o organitzador públic o privat.

En les pròximes hores, des de Funció Pública, es fixaran les mesures que afectin a l'àmbit de l'administració pública. Per tant, sortirà una instrucció des de la Direcció General de Funció Pública a totes les institucions afectades.

Taula 5. Dades del brot de la conca d'Òdena¹³ (elaboració pròpia)

Data	N casos	N casos UCI	N personal sanitari	N èxits	N altes hospitalàries
11/3/2020	20		8		
12/3/2020	58		36		
13/3/2020	67	4	41	3	
14/3/2020	67	4	41	3	
15/3/2020	70	3	41	7	
16/3/2020	85	8	47	12	
17/3/2020	88	6	48	14	
18/3/2020	207	7	91	15	
19/3/2020	207	7	91	24	
20/3/2020	209	6	91	24	
21/3/2020	220	6	91	28	
22/3/2020	228	6		32	
23/3/2020	292			36	
24/3/2020	306		140	41	
25/3/2020	332		140	43	107
26/3/2020	395		140	50	137
27/3/2020	508		140	57	162
28/3/2020	533		152	61	167
29/3/2020	560		152	62	173
30/3/2020	586		152	67	181
31/3/2020	589		154	75	197
1/4/2020	608		154	98	211
2/4/2020	628		154	107	215
3/4/2020	644		154	107	226
8/4/2020	745	14	162	115	271

Pel que fa a l'aparició del brot, el Secretari General de Salut Pública va anunciar, en data 20/03/2020, que l'origen del brot havia estat un dinar del 28/02/2020 al qual havien assistit un gran nombre de sanitaris de l'hospital d'Igualada, i que la causant era una infermera de l'hospital. Només unes hores més tard, el Govern va haver de rectificar al demostrar-se que aquesta infermera no havia assistit al dinar, que molts dels facultatius assistents havien participat aquell mateix matí en un seminari sobre el COVID-19 i que un grup d'empresaris que també van ser al dinar havien estat entre el 19-21 de febrer en una fira d'exposicions a Milà. De l'èxit al fracàs en només 24 hores.

El 6/04/2020 va finalitzar el confinament perimetral de la conca d'Òdena després que Govern de la Generalitat rebés l'autorització a la seva petició. El confinament va durar 24 dies i es varen produir 745 casos confirmats (162 dels quals eren professionals sanitaris) i 115 morts confirmades (taula 5). No obstant això, una altra polèmica s'iniciarà arran de la diferència entre les morts declarades pel govern (115 morts confirmades) i les morts declarades per l'alcalde d'Igualada, arran de les dades facilitades per la funerària d'Igualada (206 morts registrades a la funerària) que provocarà en el Govern no només un canvi en la comunicació de les dades sinó també un canvi en el recompte de les morts, al incloure en el nombre de morts, les morts no només hospitalàries (fins aquell moment) sinó també les morts produïdes a les residències geriàtriques.

Discussió i conclusions

Ha estat prou evident que la nostra societat no estava preparada per l'arribada d'una pandèmia de la magnitud de la COVID-19. Poca cosa o res estava planificada al

respecte, a pesar dels antecedents sobre les alertes declarades arran de les epidèmies/pandèmies de grip aviar (1997), SARS (2003), grip A (2009) i MERS (2012).

La resposta donada no ha estat àgil, simplement perquè no es va percebre el perill ja que es va considerar una situació primer llunyana (provinent de La Xina) i després poc probable i en tot cas limitada a pocs casos (casos esporàdics). D'aquesta manera, tot i que es varen establir protocols ben aviat, els criteris inicials per a realitzar una PCR eren molt restrictives: s'havia de complir el criteri clínic (febre, tos o dificultat respiratòria) i el criteri epidemiològic (viatge a la zona afectada o contacte estret amb un cas COVID-19 positiu). D'aquesta manera tots els casos subclínic i lleus i tots els casos que no complien el criteri epidemiològic van ser descartats, motius que expliquen el perquè la circulació del virus va passar inadvertida i el virus es va poder estendre amb facilitat.

No obstant això, la ràpida expansió del virus no només es deu a una manca d'agilitat en la seva detecció sinó també a factors intrínsecs (propis del virus) i a factors extrínsecs. Entre els factors intrínsecs cal destacar el període d'incubació relativament curt (entre 2-14 dies), els portadors asimptomàtics (persones sanes però infectades que transmeten la malaltia) i les manifestacions clíniques similars a la grip i a processos catarrals. Entre els factors extrínsecs cal destacar la manca de material de protecció fins a mitjans d'abril (mascaretes, equips de protecció individuals, etc.), motiu pel qual es va produir un gran nombre de casos entre els professionals sanitaris i els residents de centres tancats, i l'aïllament domiciliari dels malalts.

Respecte al brot de la conca d'Òdena, res de diferent es va fer en relació a la resta de la població catalana, a pesar de les elevades taxes d'infecció. No es va dotar de més material de protecció als professionals sanitaris, ni es van realitzar més PCR a la població (demanda també realitzada per l'alcalde d'Igualada) ni es van prendre mesures addicionals d'aïllament dels malalts. Es va perdre l'ocasió d'intervenir sobre una població confinada i obtenir respostes a preguntes fonamentals del tipus: quanta gent estava infectada? Hi havia portadors asimptomàtics? A qui afectava la malal-

Taula 6. Mesures adoptades al brot de la conca d'Òdena¹³
(elaboració pròpia)

Data	Mesura adoptada
20/03/2020	Es posa en marxa un pla de contingència per donar suport a l'hospital d'Igualada que consisteix en el suport telemàtic i de personal ofert per l'Hospital Universitari de Bellvitge.
21/03/2020	Es van posar a disposició dels malalts per la COVID-19 de la Conca d'Òdena, 180 llits de l'Hospital General de Catalunya.
23/03/2020	S'anuncia que des de l'11 de març s'ha reforçat l'atenció dels infectats per coronavirus amb 152 professionals.
27/03/2020	Es produeix la reincorporació de 85 professionals sanitaris a l'Hospital d'Igualada i l'habilitació de 50 nous llits.

tia? Aquestes preguntes varen obtenir resposta al poble venecià de Vo'Euganeo, on es van fer PCR a tots els veïns (3.000 habitants), observar-se que entre el 50-75% dels casos positius eren asimptomàtics i transmetien el virus i un cop aïllat els infectats, en 10 dies es va controlar la situació (els casos nous van passar de 88 a només 7 en aquest període)¹⁵. Malauradament aquesta situació no va passar a la conca d'Odena ja que

el confinament estava pensat únicament per evitar la propagació de la infecció fora d'aquesta zona però no estava pensat ni per aturar-lo a l'interior de la zona de confinament ni per obtenir respostes (evidències científiques) sobre la història natural de la malaltia, coneixements fonamentals en epidemiologia per poder lluitar contra qualsevol malaltia infecciosa.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation report 1. Publicat el 21/01/2020. [Accés el 1/06/2020]. Disponible a: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
2. WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation report 10. Publicat el 21/01/2020. [Accés el 1/06/2020]. Disponible a: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2
3. WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation report 11. Publicat el 21/01/2020. [Accés el 1/06/2020]. Disponible a: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
4. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Anno 161. Numero 44. Publicat el 22/02/2020. [Accés el 1/06/2020]. Disponible a: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/02/22/44/sg/pdf>
5. Ministero della Salute. Covid-19. Report monitoraggio. [Accés el 1/06/2020]. Disponible a: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4833>
6. El Atalanta - Valencia, un "acelerador" para la propagación del coronavirus. Diari La Vanguardia. Publicat el 26/03/2020. [Accés el 2/06/2020]. Disponible a: <https://www.lavanguardia.com/deportes/futbol/20200326/48105584489/coronavirus-atalanta-valencia-champions-oms.html>
7. Page D. El Gobierno prohíbe todos los vuelos directos desde Italia a España por el coronavirus. Diari El Independiente. Publicat el 10/03/2020 [Accés el 2/06/2020]. Disponible a: <https://www.elindependiente.com/economia/2020/03/10/el-gobierno-suspende-todos-los-vuelos-directos-entre-espana-e-italia-por-el-coronavirus/>
8. Ruiz M. El coronavirus, declarado oficialmente como pandemia por la OMS. Diari Gaceta Médica. Publicat el 11/03/2020 [Accés el 2/06/2020]. Disponible a: <https://gacetamedica.com/politica/el-coronavirus-declarado-oficialmente-como-pandemia-por-la-oms/>
9. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 54. Publicat el 14/03/2020 [Accés el 2/06/2020]. Disponible a: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_8
10. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Retrospectiva de defuncions i de casos. Nota de premsa. canalsalut.gencat.cat. Publicat el 03/06/2020 [Accés el 03/06/2020]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/inici/nota-premsa/?id=386247>
11. 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
12. 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/>
13. 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/>
14. BOE. 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. Núm. 67. Data de publicació 14/03/2020 [Accés el 03/06/2020]. Disponible a: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/03/14/463/con>
15. Romagnani S. Facciamo in tutta Italia come a Vo' (e in corea del Sud). Diari Scienza in rete. Publicat el 16/03/2020 [Accés el 03/06/2020]. Disponible a: <https://www.scienzainrete.it/articolo/facciamo-tutta-italia-come-vo%E2%80%99-e-corea-del-sud/sergio-romagnani/2020-03-16>

Publica el teu treball a **CIRCULAR** FARMACÈUTICA

la publicació científica del Col·legi

NORMES DE PUBLICACIÓ

- El treball ha de ser inèdit. Només per raons d'interès especial la revista accepta articles publicats anteriorment.
- Fer constar si ha estat exposat parcialment o totalment en un congrés, un simposi o una reunió científica. El consell de redacció decidirà la inserció o no. Cal que consti el nom i la data de celebració de l'acte.
- Després d'aparèixer l'article a la CF, l'autor no el pot publicar en altres circulars, revistes o obres de qualsevol tipus sense comptar amb l'autorització prèvia i per escrit del COFB.
- La propietat intel·lectual derivada del treball està subjecta al compliment de les disposicions legals vigents aplicables a la matèria.
- L'autor ha de garantir la veracitat de la informació proporcionada i que el treball no significa una vulneració del deure de confidencialitat ni de cap dret de tercers, especialment del dret de propietat industrial o intel·lectual, amb indemnitat total per al Col·legi.
- Els treballs han d'estar escrits en català.
- Via de presentació: correu electrònic a **circular@cofb.net**.
- El text ha de ser a doble espai, a una cara, amb una extensió màxima de sis folis, lletra de mida 12 cpi.
- En fulls diferenciats, els autors han de fer-hi constar les dades següents:

Pàgina primera

- Títol del treball
- Nom i cognoms de cada un dels autors amb els crèdits acadèmics o professionals que vulguin que apareguin.
- Dades de contacte com telèfon, e-mail, amb el nom i localització de l'autor a qui passar les gal·lerades per revisar.

Pàgines de text

- Numerades correlativament
- Taules, figures, imatges i fotografies. Les taules i les figures han d'anar al final del text de l'article, numerades, amb un peu de pàgina explicatiu i un format uniforme.
- Per a una millor comprensió de l'article, la revista accepta imatges i fotografies.
- En cas d'utilització de taules, figures, imatges o fotografies alienes, l'autor ha de respectar els drets de propietat intel·lectual dels autors corresponents i exonerar de forma expressa el Col·legi de Farmacèutics de la

Província de Barcelona de qualsevol reclamació o responsabilitat que pugui derivar-se'n.

Bibliografia

- La bibliografia ha d'anar al final de l'article i ha d'aparèixer en l'ordre de cita del treball i numerada d'acord amb les normes del Comitè Internacional d'Editors de Revistes Biomèdiques (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), és a dir:
 - **Article estàndard.** Autor o autors. Títol de l'article. Nom de la revista abreujat. Any. Volum (número): pàgina inicial/ pàgina final, exemple: Medrano MJ, Cerrato E, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16): 606-12.
 - **Capítol de llibre.** Autor o autors: director/coordinador/editor del llibre. Títol del llibre. Edició. Lloc de publicació. Editorial. Any, pàgina inicial i final. Exemple: Mehta SJ. Dolor abdominal. A Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5a ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.
 - **Article d'Internet.** Autor o autors. Títol de l'article. Nom de la revista [revista a Internet] any [data de consulta]; volum (número): [extensió/pàgines]. Adreça electrònica. Exemple: Francés I, Barandiarán M. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [consultable a Internet] 2003 setembre-desembre. [accés 20 d'octubre de 2006]. Disponible a: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/tex-tos/vol26/n3/revis2a.html>
 - **Part d'una pàgina o web.** Títol de la pàgina [seu del web]. Lloc de publicació. Editor. Data de publicació [data actualització/revisió; data d'accés]. Títol de la secció [nombre de pàgines o de pantalles]. Adreça electrònica. Exemple: American Medical Association [seu Web], Chicago: The association; c1995-2002 [actualitzat 19 de desembre de 2005]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aprox 2 pantalles]. Disponible a: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

El termini de presentació acaba l'últim dia del primer mes de cada quadrimestre

- Els treballs tramesos als autors per revisar les gal·lerades han de ser retornats en el termini d'una setmana.
- El consell de redacció es reserva el dret de no acceptar els treballs que no consideri adequats o de proposar modificacions quan ho consideri oportú.

Títol de l'article _____

Nom i cognoms _____

Data _____

Signatura de l'autor de la publicació

en senyal de conformitat amb aquestes normes

ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

Consell d'alimentació infantil basat en l'evidència

M. Martínez, farmacèutica comunitària, màster oficial en Nutrició i Salut (UOC).

C. González, periodista, màster oficial en Nutrició i Salut (UOC).

J. Abizanda, farmacèutica, màster oficial en Nutrició i Salut (UOC).

N. San Onofre, dietista-nutricionista, màster internacional en Salut Pública, Promoció de la Salut y desenvolupament social, col·laboradora UA.

A. Bach-Faig, farmacèutica, màster i doctorat en Nutrició i Salut Pública, Vocal d'Alimentació i Nutrició (COFB), professora Facultat de Ciències de la Salut (UOC).

Com a establiment sanitari de proximitat i confiança que és, la farmàcia comunitària rep nombroses consultes sobre salut que en bona part són **consultes pediàtriques**¹ entre les quals destaquen les relacionades amb la nutrició i l'alimentació infantil i els problemes de salut associats (diàrrea, restrenyiment, intoleràncies, còlics del lactant, etc.). El farmacèutic comunitari promou la salut mitjançant la difusió de pautes d'alimentació, d'activitat física i d'hàbits de vida saludables per a infants i per a tota la família. Aquest consell ha d'estar fonamentat en l'evidència científica disponible actualment.

Per què és important el consell alimentari en la primera infància?

Les evidències científiques en nutrició infantil descriuen la influència de la dieta dels **primers 1.000 dies de vida**² en el desenvolupament de malalties cròniques no transmissibles^{3,4} com la diabetis o les malalties cardiovasculars. Encara que la majoria es manifesten en l'etapa adulta, cal tenir en compte la incidència elevada d'obesitat infantil⁵ a Espanya (estudi PASOS, 2019⁶): un 34,9% d'excés de pes en nens de 8 a 16 anys (amb un 20,7% de sobrepès i un 14,2% d'obesitat respectivament). L'obesitat infantil ha estat relacionada amb una alimentació inadequada en el període neonatal, la lactància i la infància que inclou: la ingesta d'aliments hipercalòrics i pobres en micronutrients (amb greixos poc saludables o excés de sucres simples), manca de fruita i hortalisses, llegum, fruita seca i aliments integrals⁷ i una falta d'activitat física quan l'infant creix⁸. Al mateix temps, les evidències també assenyalen la influència de la dieta dels primers 10 anys de vida en la colonització i el desenvolupament de la **microbiota intestinal**¹⁰ vinculada a funcions fisiològiques, metabòliques i immunològiques⁹.

Què podem aconsellar si ens atensem a les evidències en alimentació infantil?

El millor aliment per al nou-nat és la llet de la mare i és primordial promocionar la **lactància materna** (LM), que hauria de ser l'alimentació exclusiva els sis primers mesos de vida¹¹. L'alletament matern proporciona molts beneficis nutricionals, immunològics i psicològics tant a la mare com al nadó, a curt i a llarg termini, i és la intervenció preventiva amb més impacte sobre la prevenció de la mortalitat (OMS)¹². Tot i així, les taxes a nivell mundial són lluny d'arribar a la fita mundial per al 2025: incrementar fins a un 50% mínim la taxa de lactància materna exclusiva els primers sis mesos de vida¹³.

Fomentar la lactància materna és una tasca prioritària en què han de participar tots els professionals de salut, també la farmàcia, per saber donar respostes als dubtes de les famílies¹⁴. La farmàcia és un establiment de referència de nombrosos productes que faciliten la LM per adaptar-la a les necessitats de cada cas: diferents tipus d'extractors de llet, sistemes d'emmagatzematge de llet materna, copes i discs de lactància, etc. Des del 2017, el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona compta amb un grup de treball que ha desenvolupat el projecte interprofessional *Alletafarma - Punt de suport de lactància materna*, creat amb l'objectiu de fomentar la LM¹⁵.

Des de la farmàcia és important fer difusió de:

- L'existència de bancs de llet materna, obtinguda per donació de llet humana per alimentar lactants prematurs. Diversos col·legis de farmacèutics han signat acords amb els bancs de sang i de teixits per implicar el farmacèutic en les campanyes informatives de donació.
- La possibilitat de fer una lactància mixta i combinar LM i alimentació suplementària fent ús de relactadors mentre el nadó s'alimenta de pit.

La **lactància artificial** és una alimentació mitjançant llets de fórmula que podem classificar en:

- *Llets d'inici*: destinades a cobrir totes les necessitats nutricionals del nadó nascut a terme fins als 4/6 mesos.
- *Fórmules de continuació*: destinades a l'alimentació artificial a partir dels 4/6 mesos, com a substitut de la llet materna, per cobrir les necessitats nutritives conjuntament amb altres aliments considerats alimentació complementària (AC).

Hi ha fórmules destinades a *usos especials*¹⁶ com els preparats per a nascuts preterme, les llets sense lactosa, els preparats a base de proteïna de soja (per a casos de galactosèmia, dèficit hereditari de lactasa, veganisme)¹⁷, els preparats a base d'hidrolitzats de proteïna (hipoal·lèrgics, hipoantigènics) i els preparats antiregurgitació/anticòlic/anti-restrenyiment.

La composició de les llets de fórmula està en evolució constant per assimilar-la al màxim possible a la llet materna i es modifica a mesura que hi ha evidències de nous **ingredients funcionals**^{16,17,18,19} (taula 1).

L'alimentació interacciona amb el perfil de la **microbiota intestinal**: els investigadors han observat menys diversitat microbiana en els infants criats amb LM, amb més proteobacteris i menys bacteroides i firmicutes que els alimentats amb llets de fórmula²². La dieta pot aportar els microorganismes beneficiosos (probiòtics) o aquells oligosacàrids que la microbiota pròpia utilitza selectivament com a substrat (prebiòtics)²². Mitjançant la fermentació dels **prebiòtics** per la microbiota, es formen àcids grassos de cadena curta (SCFA) que tenen efectes reguladors en la barrera intestinal. A més, els prebiòtics aporten diversos beneficis potencials: redueixen els còlics del nadó, redueixen l'atòpia, minimitzen infeccions, redueixen la inflamació de la mucosa, estimulen el peristaltisme, redueixen la producció de gas abdominal i milloren la freqüència i la consistència de les femtes²².

Els prebiòtics de la llet materna són els oligosacàrids de la llet humana (Human Milk Oligosaccharides, HMOs) que estimulen selectivament el creixement de bifidobacteris i lactobacils a l'intestí²². Afegits habitualment a les llets de fórmula, a curt termini tenen un efecte bifidogènic sobre la microbiota intestinal. La majoria de llets de fórmula incorporen aquells **probiòtics** que han demostrat evidència en

**Taula 1. Llets de fórmula.
Principals ingredients funcionals i evidències.**

Ingredient funcional	Benefici (evidència)
Membrana del glòbul gras de la llet de vaca (MFGM) ¹⁸ . Conté: - Lípids bioactius (gangliòsids/sialic, fosfolípids i colesterol) - Proteïnes (lactadherina, butirofilina, xantinaoxidasa, mucines, etc.)	Prevé infeccions comunes en lactants (diarrea). Té efectes beneficiosos en el desenvolupament cognitiu. Proporciona nivells de colesterol similars als dels nens alimentats amb llet materna.
Pèptids bioactius: osteopontina làctica ¹⁸	Possible promotor de la maduració del sistema immunitari del nouat.
Oligosacàrids amb efecte prebiòtic ²⁰ : 1. fructooligosacàrids (FOS)²¹ i galactooligosacàrids (GOS)²¹ 2. Oligosacàrids de llet materna (HMO) sintètics	1. Estimulen el creixement, la proliferació de bifidobacteris i la inhibició d'agents patògens. Regulen el trànsit intestinal i milloren la consistència de les femtes. Milloren l'assimilació de minerals com calci i magnesi. Prevenen l'eczema 2. Promocionen el desenvolupament del sistema immune: disminució del risc de complicacions al·lèrgiques¹⁸ i de malalties infeccioses.²¹
Probiòtics ²¹ 1. <i>L. fermentum</i>, <i>L. salivarius</i> 2. <i>B. lactis</i>, <i>S. thermophilus</i>, <i>L. reuteri</i> 3. <i>B. bifidum</i> i tots els anteriors 4. <i>Lactobacillus reuteri</i> LGG	1. Beneficiosos en infeccions respiratòries. 2. Rebaixen l'ús d'antibiòtics. Redueixen el plor i la irritabilitat. 3. Beneficiosos en infeccions gastrointestinals. 4. Milloren la freqüència i la consistència de les femtes i fan disminuir la incidència de malalties al·lèrgiques i atòpia.
Àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga (LCPUFAs) : - àcid araquidònic (AA)²⁰ - àcid docosahexaènoic (DHA)¹⁹	Essencials en el nadó. Intervenen en: - la maduració d'estructures relacionades amb la visió, funció òptima de la retina; - l'optimització del desenvolupament del sistema nerviós central i neurològic; - la modulació de l'absorció intestinal de nutrients; - la modulació de la resposta immunitària del lactant; - la millora de la consistència de les femtes.
β-palmitat (25% dels àcids grassos en la llet materna) ²⁰	Influència en l'absorció i la digestibilitat tant de la fracció lipídica com de calci i magnesi. Millora en la consistència de les femtes.
Nucleòtids : citidina 5'monofosfat, uridina 5'monofosfat, adenosina 5'monofosfat, guanosina 5'monofosfat.	Modulació de la resposta immunitària. Efectes gastrointestinals: - reducció de la durada de la diarrea; - disminució de restrenyiment, meteorisme i regurgitacions; - efecte beneficiós sobre la flora fecal; Augment de nivells plasmàtics d'LCPUFA, influència. Sobre la síntesi proteica, reducció de nivells plasmàtics de VLDL i augment de les HDL.
L-carnitina ²⁰	Afavoreix la utilització d'àcids grassos com a substrat energètic ja que inhibeix la proteòlisi muscular i la utilització d'aminoàcids essencials gluconeogènics. Afavoreix la depuració plasmàtica de lípids, amb menor concentració de colesterol total i lligat a LDL.
Taurina ²⁰	Actua com a osmoreguladora en teixits cerebrals i del sistema nerviós.

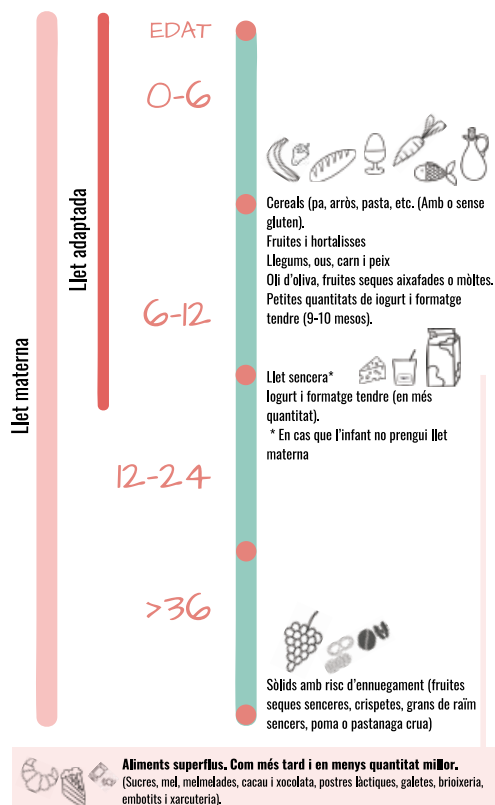
(Font: adaptat de De Almagro et al.¹⁸, Gil-Campos M et al.¹⁹, Rivero M et al.²⁰ i Maldonado J et al.²¹).

el manteniment de la salut infantil (taula 1). Segons la recomanació de l'Agència Catalana de Seguretat Alimentària, cal aconsellar la preparació en fred (a 20 °C) de les fórmules amb probiòtics atesa la sensibilitat dels microorganismes a les temperatures elevades i l'administració immediata per

Figura 1. Introducció d'aliments complementaris en la primera infància

CALENDARI D'INTRODUCCIÓ D'ALIMENTS

0-3 ANYS



Font: Recomanacions per a l'alimentació en la primera infància (de 0 a 3 anys). Generalitat de Catalunya, Agència de Salut Pública, 2016

evitar-ne la destrucció²³. Pel que fa a les consultes relacionades amb els **trastorns digestius**, segons l'Organització Mundial de Gastroenterologia (WGO)²⁴, algunes soques de probiòtics (*L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001 i *Saccharomyces cerevisiae* [boulardii]) són útils en el tractament de la diarrea aguda infecciosa, per prevenir la diarrea associada a antibiòtics (*S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG) i en el còlic del lactant (*L. reuteri* DSM17398).

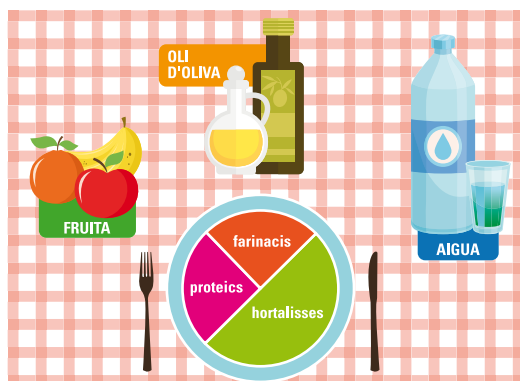
L'alimentació complementària (AC) comença combinada amb LM sempre que sigui possible a partir dels sis mesos, ja que no hi ha resultats concloents en l'associació del risc d'al·lèrgia alimentària i el retard en la introducció d'aliments antigènics com el gluten^{25,26}. La tendència actual és més favorable a establir uns calendaris no tan rígids en la introducció d'aliments i a propiciar el desenvolupament de l'autonomia en la tria de diferents sabors, olors i textures, en la línia del mètode Baby Led Weaning (BLW) o alimentació dirigida pel nadó, que és qui escull entre els aliments saludables i nutritius que se li ofereixen²⁷ (figura 1).

Recomanacions per a la població preescolar (3-5 anys) i escolar (6-12 anys)

Les guies actuals d'alimentació escolar²⁸ recomanen potenciar la ingesta d'hortalisses i fruita fresca, llegum, fruita seca crua o torrada sense sal, cereals integrals i tubercles, oli d'oliva verge tant per amanir com per cuinar i l'aigua com a beguda principal tant en els àpats com entre hores. Per altra banda, recomanen reduir el consum de carn processada (embotits, salsitxes, hamburgueses, etc.) i de productes ultraprocessats (begudes ensucrades, aperitius salats, brioxeria, galetes i cereals d'esmorzar, aliments precuinats, etc.). Aquests últims aporten poc valor nutricional i desplacen el consum de productes saludables (figura 2: Plat saludable).

Aquestes guies destaquen també la importància de respectar la sensació de sacietat i adequar les quantitats de menjar a l'edat i als requeriments individuals dels infants tenint en compte la sensació de gana expressada, evitar utilitzar els aliments com a premi o càstig, tenir en compte la varietat d'aliments i prioritzar els frescos o els mínimament processats, de temporada, locals i de proximitat. També aconsellen compartir com a mínim un àpat en família per donar exemple i establir hàbits d'alimentació saludables basats en la sostenibilitat, entre altres beneficis²⁹.

Figura 2. Plat saludable



Font: Agència de Salut Pública de Catalunya. L'alimentació saludable en l'etapa escolar. Guia per a famílies i escoles. Barcelona: editat per l'Agència de Salut Pública de Catalunya, 2020²⁸

Mites i evidències

L'evolució de la recerca científica ha permès desmentir mites i reforçar amb evidències científiques algunes recomanacions alimentàries. Actualment, es fa més èmfasi en la possibilitat d'evitar el consum habitual de **sucres** afegits per la vinculació que té amb l'obesitat, la diabetis de tipus 2 i les càries dentals. Es recomana limitar molt el consum de begudes ensucrades i de suc de fruita fins i tot d'aquells que són 100% fruita ja que no aporten cap benefici nutricional amb relació a la fruita sencera i desplacen el consum d'aliments saludables. Segons l'European Food Information Council (EUFIC) no hi ha evidències científiques que el sucre tingui un efecte addictiu o que fomenti la hiperactivitat³⁰.

És important saber identificar correctament els sucres que contenen els aliments que consumim i consultar-ne la concentració per cada 100 grams o la llista d'ingredients, ambdues informacions disponibles a l'etiqueta (els ingredients són enumerats per ordre descendent segons la concentració). Poden aparèixer com a sucre o com a glucosa, sacarosa, dextrosa, xarop de glucosa, fructosa, oligofructosa, xarop de fructosa, dextrina, maltodextrina, mel, suc de fruita concentrat, entre altres. També cal anar amb compte amb els productes que es presenten com a lliures de sucre, però que en realitat en contenen concentracions elevades, per exemple, els cereals en pols per a lactants. Moltes vegades, el procés de producció és l'hidrogenat o dextrinat, operació que converteix els carbohidrats de cadena llarga en altres de

cadena més curta per augmentar-ne la digestibilitat^{31,32}.

Els **làctics** són aliments molt complets que contribueixen al creixement lineal i a la mineralització òssia³³, contenen proteïnes d'alt valor biològic, vitamina D i calci i tenen la biodisponibilitat necessària per cobrir els requeriments nutricionals de l'etapa infantil. Les guies d'alimentació destaquen la importància que els lactis siguin sense sucres afegits^{7,28} i també, segons estudis actuals, el consum diari recomanat de 1-3 lactis sencers (llet, iogurt natural i formatges) sembla no tenir relació amb l'augment de pes i en canvi afavoreix l'estat de salut^{34,35}.

La substitució dels lactis per begudes vegetals (de soja, arròs, ametlla...) i derivats, és una pràctica cada vegada més habitual. Tot i presentar aspectes i usos molt similars als làctics, nutricionalment parlant hi ha diferències. Si se'n prenen és recomanable que siguin lliures de sucre afegit i enriquits amb vitamina D i calci. Concretament, la Societat Europea de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica desaconsella el consum de begudes d'arròs comercials a menors de 6 anys pel contingut en arsènic que presenten³⁶. Pel que fa a l'associació de lactis amb un augment de tos, congestió o secreció nasal, avui en dia no hi ha cap evidència científica que avaluï aquesta connexió^{37,38}.

Pel que fa a l'alimentació vegetariana, és adequada per a infants de totes les edats, però mal planificada pot tenir conseqüències negatives sobre la salut i el creixement d'infants i adolescents³⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Consultas pediátricas frecuentes en la farmacia comunitaria. Guía práctica de actuación, Saned, 2012
2. Moreno Villares JM, Collado MC, Larqué E, Leis Trabazo MR, Sáenz de Pipaon M, Moreno Aznar LA. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp.* 2019;36(1):218-232
3. Greco EA, et al. Epigenetic Modifications induced by Nutrients in Early Life Phases: Gender Differences in Metabolic Alteration in Adulthood. *Front Genet.* 2019. Sep 11;10:795.doi:10.3389/fgene.2019.00795. Review. [recurs electrònic] Consultat el 13/06/2020. Disponible a: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00795/full>
4. Lemaire, Le Huërou, Blat. Effects of infant formula composition on long-term metabolic health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, Cambridge University Press 2018, 9(6), pp. 573-589.
5. Organización Mundial de la Salud. Metas mundiales de nutrición 2025: documento normativo referente al sobrepeso en la infancia. (WHO/NMH/NHD/14.6)[Internet] 2017. Consultat: 13/06/2020. Disponible a: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255732/WHO_NMH_NHD_14.6_spa.pdf?ua=1
6. Estudio PASOS resultados preliminares. Gasol Foundation [recurs electrònic] Consultat el 15/06/2020. Disponible a: <https://www.gasolfoundation.org/es/estudio-pasos/>
7. Agència de Salut Pública de Catalunya. Petits canvis per menjar millor. Agència de Salut Pública de Catalunya. 2019 [recurs electrònic] consultat el 21/06/2020. Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/alimentacio_saludable/02Publicacions/pub_alim_salu_tothom/Petits-canvis/petits_canvis_la_guia.pdf
8. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. ¿Por qué son importantes el sobrepeso y obesidad infantiles?[recurs electrònic] Consultat el 19/06/2020. Disponible a: https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_consequences/es/
9. Miqdady M, Al Mistarihi J, Azaz A, Rawat D. Prebiotics in the Infant Microbiome: The Past, Present, and Future. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020 Jan;23(1):1-14.
10. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol.* 2019;27(12):997-1010.doi:10.1016/j.tim.2019.08.001

11. Organització Mundial de la Salut [www.who.int], Ginebra. Maig de 2001. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño [recurs electrònic] Consultat el 14/06/2020. Disponible a: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/sa54id4.pdf?ua=1&ua=1
12. Organització Mundial de la Salut. Fites mundials de nutrició 2025: document normatiu sobre lactància materna [Global nutrition targets 2025: breastfeeding policy brief.2017 (WHO/NMH/NHD/14.7)] [recurs electrònic] Consultat el 14/06/2020. Disponible a: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255731/WHO_NMH_NHD_14.7_spa.pdf?ua=1
13. Alonso CR. Lactancia materna en España. Un compromiso de todos. *Anales de Pediatría*. 83. 2015. doi:10.1016/j.anpedi.29;015.09.017
14. 1er Estudio Ordesa sobre Atención Farmacéutica y Alimentación Infantil, Marzo 2012 [recurs electrònic] Consultat el 15/06/2020. Disponible a: <http://www.conhijos.es/wp-content/uploads/2012/03/Resultados-primer-estudio-Ordesa.pdf>
15. Fortuny I, Brufau MT, Olivella R, Bertomeu T, Moyano S, Mesa R. Lactància materna, què hi podem fer els farmacèutics? *Circ. Farm.* 2019.vol.77 núm.3
16. Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona. Manual de dispensació de llets infantils. 1996
17. Milbrandt TP. Specialized Infant Formulas. *Pediatrics in Review* May 2017, 38(5) 241-242
18. De Almagro MC, Moreno JA, Jiménez J, Rodríguez-Palmero SM. Nuevos ingredientes en fórmulas infantiles: beneficios sanitarios y funcionales. *Nutr Hosp* 2017;34(Suppl 4):8-12 Published 2017 Oct 15. doi:10.20960/nh.1564[recurs electrònic] Consultat el 12/06/2020. Disponible a: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017001000003&lng=es
19. Gil-Campos M, Dalmau Serra J y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(3):142.e1_142.e8
20. Rivero M, Santamaría A, Rodríguez-Palmero S. La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles. *Nutr. Hosp.* vol.20 no.2 Madrid mar./abr. 200[recurs electrònic] Consultat el 12/06/2020. Disponible a: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000200011. 2005
21. Maldonado J, Cañabate F, Maldonado JA. Probióticos y prebióticos en fórmulas lácteas infantiles. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (eds.). *Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica*. Madrid: Ergon. 2016;201-5.
22. Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM. Microbiome composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Prebiotic and Probiotic Interventions. *Dig Dis Sci*. 2020; 65(3):706-722.
23. Agència Catalana de Seguretat Alimentària. Consells per preparar biberons amb seguretat. [recurs electrònic] consultat el 15/06/2020. Disponible a: http://acsa.gencat.cat/es/seguretat_alimentaria/consells_sobre_seguretat_alimentaria/consells-per-preparar-biberons/consells-per-preparar-el-bibero-amb-seguretat/
24. Guamer F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017 [recurs electrònic] Consultat el 20/06/2020. Disponible a: www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html
25. Montserrat Rivero [et al.] Libro blanco de la nutrición infantil en España. Prensas de la Universidad de Zaragoza [recurs electrònic] 2015. Consultat el 15/06/2020. Disponible a: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/libro_blanco_de_la_nutricion_infantil.pdf
26. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 20; 316(11):1181-92
27. Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de la AEP sobre la Alimentación Complementaria. [Internet] Consultat: 09/06/2020. Disponible a: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/recomendaciones_aep_sobre_alimentacio_n_complementaria_nov2018_v3_final.pdf
28. Agència de Salut Pública de Catalunya. L'alimentació saludable en l'etapa escolar. Guia per a famílies i escoles. Barcelona: editat per l'Agència de Salut Pública de Catalunya, 2020. [recurs electrònic] Consultat: 21/06/2020. Disponible a: https://participa.gencat.cat/uploads/decidim/attachment/file/658/L_alimentaci%C3%B3_saludable_en_l_etapa_escolar.pdf (Consultada l'edició 2020).
29. Generalitat de Catalunya. Àpats en família. [Internet] Consultat: 21/06/2020. Disponible a: https://treballiaferssocials.gencat.cat/ca/ambits_tematicos/families/formacio_per_a_pares_i_mares/apats_en_familia/
30. EUFIC. Sugars: Addressing Common Questions and Debunking Myths. Disponible a: <https://www.eufic.org/en/whats-in-food/article/sugars-addressing-common-questions-and-debunking-myths>
31. Klerks, M.; Bernal, M.J.; Roman, S.; Bodenshtab, S.; Gil, A.; Sanchez-Siles, L.M. Infant Cereals: Current Status, Challenges, and Future Opportunities for Whole Grains. *Nutrients* 2019, 11, 473.
32. Slavin J. Whole grains and human health. *Nutr Res Rev*. 2004;17(1):99-110. doi:10.1079/NRR200374
33. de Lamas C, de Castro MJ, Gil-Campos M, Gil A, Couce ML, Leis R. Effects of Dairy Product Consumption on Height and Bone Mineral Content in Children: A Systematic Review of Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_2):S88-S96. doi:10.1093/advances/nmy096
34. O'Sullivan TA, Schmidt KA, Kratz M. Whole-Fat or Reduced-Fat Dairy Product Intake, Adiposity, and Cardiometabolic Health in Children: A Systematic Review [published online ahead of print, 2020 Mar 2]. *Adv Nutr*. 2020; nmaa011. doi:10.1093/advances/nmaa011
35. Mozaffarian D. Dairy Foods, Obesity, and Metabolic Health: The Role of the Food Matrix Compared with Single Nutrients. *Adv Nutr*. 2019;10(5):917S-923S. doi:10.1093/advances/nmz053
36. Generalitat de Catalunya. Programa PAAS. Alimentació³ saludable per a infants i joves. [Internet]. Consultat: 09/06/2020. Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/alimentacio_saludable/02Publicacions/pub_alim_salu_tothom/Begudes-vegetals/BEGUDES-VEGETALS.pdf
37. Aránzazu Aparicio, Elena Rodríguez-Rodríguez, Ana M. Lorenzo- Mora, Patricia Sánchez-Rodríguez, Rosa M. Ortega, Ana M. López- Sobaler. Mitos y falacias en relación al consumo de productos lácteos. *Nutrición Hospitalaria*. 2019. [recurs electrònic] Consultat el 20/06/2020. Disponible a: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjoicLf14vqAhXYDmMBHcWuDVMOFjAAegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.nutricionhospitalaria.org%2Ffiles%2F2965%2FCO-WM-02801-01.pdf&usq=AOvVaw2lrJXE5ESeOg7dy6ZvenbV>
38. ¿Los lácteos aumentan los mocos?. Actualización en Medicina de Familia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Disponible a: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=76
39. Santana C, Carbajo AJ. Dieta vegetariana. Beneficios y riesgos nutricionales. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2016;9:161-7

PLANTES MEDICINALS

L'escutel·lària de Virgínia (*Scutellaria lateriflora*), una planta per combatre l'ansietat?

M. J. Alonso, farmacèutica, diplomada en Fitoteràpia, especialista en farmàcia galènica i industrial, membre fundador de la Societat Espanyola de Fitoteràpia (SEFIT).

L'escutel·lària de Virgínia és una planta herbàcia de la família de les lamiàcies que creix silvestre als aiguamolls dels Estats Units i que actualment es cultiva a Europa i a altres àrees geogràfiques. Es coneix també com "casquet blau" (*skullcap* en anglès), per la forma de gorra de les càpsules de les llavors. Pot arribar a 60 cm d'altura. Les tiges quadriformes estan revestides de fulles de color verd fosc per sobre i verd clar per sota, d'ovalades a lanceolades, amb vores dentades i venes pinnades. Floreix de juliol a principis d'octubre amb floretes tubulars bilabiades, de color blau o porpra que es presenten soles o en raïms unilaterals, principalment a l'axil·la amb el

tronc i ocasionalment en forma terminal.

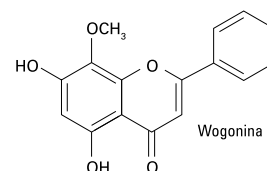
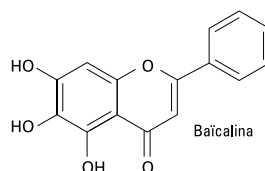
Usos tradicionals i una mica d'història

Des de fa més de 200 anys, a l'Amèrica del Nord, s'ha utilitzat com a relaxant suau en estats d'ansietat, tensió nerviosa, histèria, fòbies, atacs de pànic, tensió, trastorns del son i estrès i també en cas de convulsions^{1,2}. Les dones cherokee la feien servir com a emmenagog². Els iroquesos prenen una infusió de l'arrel per a problemes de gola i altres tribus natives americanes, com a tònic amarg per als ronyons².

Composició química

Amb finalitats medicinals s'empren principalment les parts aèries florides, si bé en l'ús tradicional algunes poblacions també n'aprofiten les arrels.

Les parts aèries contenen flavonoides baicalina, baicaleïna, wogonina, escutelareïna i flavones (dihidronorwogonina, dihidrobaicaleïna i baicaleïna 7-ramnòsid), diterpens, derivats del neoclerodan, àcids fenòlics, catalpol (irioïde), lignines, resines, tanins i olis volàtils.



Activitats estudiades

Scutellaria laterifolia, és una planta utilitzada en medicina tradicional per tractar problemes d'ansietat. Els resultats d'una enquesta entre professionals de la medicina herbolària del Regne Unit i Irlanda, seleccionats entre la llista de membres del NIMH (Institut Nacional de metges herbolaris), assenyalen que aquests professionals consideren *S. lateriflora* una espècie vegetal eficaç per tractar l'ansietat i l'estrès



Imatge. Plant species *Scutellaria lateriflora* in botanical garden in Helsinki city.
Rolf Engstrand / CC BY-SA (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)

i que comunament la prescriuen per a aquestes afecions i les comorbiditats relacionades. El 84% dels enquestats deien que la recepten per tractar trastorns d'ansietat específics i el 100% en les comorbiditats relacionades amb l'ansietat. No obstant això, hi ha pocs estudis publicats.

Pel que fa als mecanismes d'acció dels flavonoides baicalina i wogonina, han demostrat tenir un efecte GABAèrgic ja que s'uneixen al receptor GABA de l'àcid γ -aminobutíric, circumstància que justificaria l'efecte sedant i ansiolític³. Altres components flavonoides, incloses baicaleïna, scutellareïna i diverses flavones, també es van unir al receptor de serotonina 5-HT₇, encara que actualment no coneixem bé les implicacions d'aquesta unió. S'ha especulat que els efectes sobre el receptor de serotonina 5-HT₇ poden ser si més no parcialment responsables dels efectes sedants i relaxants⁴.

Diversos assaigs bioquímics en teixit cerebral de ratolí, van determinar el potencial antioxidant dels extractes aquosos o etanòlics de *S. lateriflora*, amb efectes protectors contra la fragmentació de l'ADN i contra la mort cel·lular induïdes per estrès oxidatiu. A més, van evidenciar efectes antiinflamatoris i immunomoduladors. Atès l'important paper que juga l'estrès oxidatiu en les malalties neurodegeneratives i neuropsiquiàtriques (ansietat, malaltia d'Alzheimer, depressió i malaltia de Parkinson), a la vista dels resultats dels assajos, els autors d'aquests estudis postulen la conveniència de fer assaigs específics de l'efectivitat en diversos trastorns mentals associats a l'estrès oxidatiu pel factible potencial terapèutic que pot tenir^{4,5}.

En un enfocament experimental en rates sotmeses a una lesió per impacte cortical controlat, se'ls va injectar el flavonoide baicaleïna a dosi única (30 mg/kg) immediatament després de la lesió i passats qua-

tre dies es va detectar una millora significativa en la recuperació funcional i una reducció del volum de la contusió fins al dia 28 després, resultat que reforça la idea d'un tractament més efectiu amb l'administració de baicaleïna en dosis múltiples. Una dosi única de baicaleïna també va reduir significativament el nombre de neurones degeneratives (un 31%) el dia 1 posterior a la lesió. Aquests canvis es van associar a nivells significativament disminuïts en el punt de

contusió, d'ARNm de TNF- α , IL-1b i IL-6 a les 6 h, i a una reducció de la inducció de citocines proinflamatòries. La conclusió dels autors és que l'efecte neuroprotector de la baicaleïna pot estar relacionat amb una disminució de la resposta inflamatòria després de la lesió⁶.

Un assaig en rates sotmeses a proves de comportament (de camp obert, de laberint elevat més (EPM) i paradigma d'interacció social) que avaluava els nivells

d'ansietat, l'administració oral d'un extracte aquós de escutel·lària va mostrar una disminució significativa del nivell d'ansietat pel que fa als animals de control (prova de camp obert i EPM), tot i que no va detectar diferències en el paradigma d'interacció social ja que tant els controls com les rates a les quals es va administrar van mantenir taxes d'interacció social similars⁷.

Estudis en humans

Tot i que l'escutel·lària de Virgínia ha estat molt de temps utilitzada en la cultura de la medicina tradicional per combatre l'ansietat i els trastorns relacionats, hi ha pocs estudis clínics publicats. Un dels primers (Wolfson and Hoffmann, 2003)⁸ que suggereix beneficis terapèutics de *S. lateriflora* en problemes d'ansietat té clares deficiències metodològiques. No obstant això, posteriorment s'ha publicat un petit estudi en el qual un extracte ben caracteritzat d'*Scutellaria lateriflora* va reduir del tot els símpto-

L'escutel·lària de Virgínia (*Scutellaria lateriflora*) té una trajectòria llarga en l'ús tradicional com a espècie vegetal ansiolítica que és considerada com a segura, però hi ha pocs estudis clínics publicats ”

mes d'ansietat i depressió, amb una millora general de l'estat d'ànim sense causar reducció observable d'energia o cognició i sense que trobés ni toxicitat ni reaccions adverses. També va evidenciar una millora general de l'estat d'ànim. No va trobar toxicitat ni reaccions adverses (Brock et al al. 2014)⁹. En aquest estudi creuat, a doble cec, controlat amb placebo, els participants van ser assignats a l'atzar a un dels dos grups. El grup 1 va rebre *Scutellaria* seguida de placebo i el grup 2 va rebre placebo seguit de *Scutellaria*. La dosi de *Scutellaria* va ser de 350 mg, tres vegades al dia. Per atzar, tots els participants amb ansietat inicial de moderada a greu eren al grup 1. En aquest grup, hi va haver una reducció significativa en les puntuacions de l'inventari d'ansietat de Beck (BAI) en comparació al de placebo. En el grup 2, que incloïa pacients amb ansietat mínima, hi havia poc espai perquè els puntejos fossin més baixos i no es van observar millores significatives en les puntuacions BAI per a aquest grup ja que les puntuacions d'ansietat basals baixes van dificultar l'observació de la millora. Els autors van especular que podia haver-hi hagut algunes limitacions en el disseny de l'estudi. Calen, per tant, més estudis que confirmin les dades dels estudis farmacològics i clínics publicats fins ara.

Seguretat

D'acord amb la informació disponible en l'ús tradicional, l'escutel·lària de Virgínia és una planta segura

que no té reaccions adverses comunes associades a l'ús. En un moment donat, però, s'havien descrit diversos casos que associaven hepatotoxicitat al consum, per més endavant descobrir que aquesta toxicitat no era deguda a *S. lateriflora*, sinó al fet que els afectats havien consumit escutel·lària adulterada amb *Teucrium canadense*, espècie hepatotòxica que té una aparença similar a l'escutel·lària. Les anàlisis van revelar que els diterpens de *Teucrium canadense* eren responsables de la toxicitat no atribuïble a *S. lateriflora* els diterpens de la qual no van mostrar aquest tipus de toxicitat.^{10,11}

Vist el seu mecanisme d'acció sobre el receptor GABA, no se'n recomana l'ús conjunt amb ansiolítics del tipus benzodiazepines sense supervisió mèdica.

Seguretat en l'embaràs i la lactància

En la literatura tradicional no constata contraindicació, però falten dades de seguretat en l'embaràs i la lactància en la literatura científica.

Conclusions

L'escutel·lària de Virgínia (*Scutellaria lateriflora*) té una trajectòria llarga en l'ús tradicional com a espècie vegetal ansiolítica que és considerada com a segura. Aquesta activitat ha estat confirmada per la investigació *in vitro* i *in vivo*, però hi ha pocs estudis clínics publicats. Serien desitjables més estudis clínics ben dissenyats que confirmessin aquesta activitat en humans.

BIBLIOGRAFIA

1. PennState Hershey. Milton S. Hershey Medical Center. Health Information Library. Skullcap. Disponible a <http://pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productid=107&pid=33&gid=000273> (última visita juny 2020)
2. Joshee N, Patrick TS, Mentreddy RS, Yadav AK. 2002. Skullcap: Potential medicinal crop. In: J Janick, A Whipkey (eds). In Trends in New Crops and New Uses. ASHS Press: Alexandria, VA; 580–586.
3. Altern Ther Health Med. 2003;9:74–8. An investigation into the efficacy of *Scutellaria lateriflora* in healthy volunteers. Wolfson P, Hoffmann DL.
4. J Nat Prod. 2003;66:535–7. Inhibitor of [3H]-LSD binding to 5-HT₇ receptors by flavonoids from *Scutellaria lateriflora*. Gafner S, Bergeron C, Batcha LL, et al.
5. Lohani M, Ahuja M, Buabeid MA, et al. Anti-oxidative and DNA protecting effects of flavonoids-rich *Scutellaria lateriflora*. Nat Prod Commun. 2013;8(10):1415-1418.
6. Chen SF, Hsu CW, Huang WH, Wang JY. Post-injury baicalein improves histological and functional outcomes and reduces inflammatory cytokines after experimental traumatic brain injury. Br J Pharmacol. 2008;155(8):1279-1296. doi:10.1038/bjp.2008.345
7. Awad R, Amason JT, Trudeau V, Bergeron C, Budzinski JW, Foster BC, Merali Z. Phytochemical and biological analysis of skullcap (*Scutellaria lateriflora* L.): A medicinal plant with anxiolytic properties. Phytomedicine. 2003;10:640–9.
8. Wolfson P, Hoffmann DL. 2003. An investigation into the efficacy of *Scutellaria lateriflora* in healthy volunteers. Altern Ther Health Med 9: 74–78.
9. Brock C, Whitehouse J, Tewfik I, Towell T. American Skullcap (*Scutellaria lateriflora*): a randomised, double-blind placebo-controlled crossover study of its effects on mood in healthy volunteers. Phytother Res. 2014;28(5):692-698. doi:10.1002/ptr.5044
10. AARM. Association for the Advancement of Restorative Medicine. Skullcap (*Scutellaria lateriflora*). Disponible en <https://restorativemedicine.org/library/monographs/skullcap/> (última visita julio 2020). The essential guide to herbal safety. St. Louis: Elsevier; 2005. Mills S, Bone K.

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de



Bonaventura Pedemonte i Falguera

(Barcelona, 1881 — Sant Andreu de la Barca, 1950)

El personatge.

Fill de l'advocat Enric Pedemonte i Clara i de Joaquina Falguera i Alujas, tenia arrels paternes genoveses. Cursà el batxillerat a Barcelona. Casà amb Concepció Feu i Riqué, filla del destacat arquitecte modernista Modest Feu Estrada qui més tard evolucionaria cap al corrent noucentista. Va tenir cinc fills, un, en Modest, fou professor de Química Inorgànica a la Facultat de Farmàcia de la UB. La seva biografia destaca el paper que tingué com a farmacèutic, però també com a historiador català.



El farmacèutic.

Llicenciat el 1901, l'any següent va obrir una farmàcia i ingressà en el Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. El 1904 creà el Laboratori Pedemonte. Aquest mateix any consta com a establert al carrer Bailèn, 148 i més tard, el 1914, al 117 del mateix carrer. També tributava per un laboratori situat al número 66 del carrer Balmes. Elaborà les "Píldoras Pedemonte" a base de ferro i fòsfor assimilables, àmpliament anunciades a la premsa.

La innovació.

Bonaventura va participar en el II Congrés de Metges de Llengua Catalana i en la "Exposición Médica de Producciones Originarias de los países de lengua catalana o de autores nacidos o residentes en los mismos" on va presentar els seus productes. Sota la direcció del Dr. Paul Dieterle Delarue, destacat enginyer químic, l'any 1914 va impartir un primer curs de síntesi química (obtenció de colorants), organitzat pel Consell d'Investigació Pedagògica de la Diputació Provincial de Barcelona ("...los alumnos podrán elegir las prácticas que más les interesen...por ejemplo productos farmacéuticos"). En el pati del seu domicili va fer construir un petit laboratori en el qual sintetitzà i fabricà àcid isovaleriànic a nivell industrial quan aquest tenia la comercialització blocada per la Primera Guerra Mundial i, posteriorment, lactat de calci, inexistent després de la Guerra Espanyola de 1936.

El seu fill, Modest, va continuar el laboratori en col·laboració amb Antoni Miró. A la mort del primer, la seva vídua, Mercè Clemente, també farmacèutica, es va associar amb els Laboratoris Ale per tirar endavant l'"Ale-Pedemonte".

A més, Bonaventura col·laborà en diferents associacions com el Centre Excursionista de Catalunya o l'Ateneu Barcelonès i en publicacions com *La Renaixença* o *La Veu de Catalunya*. Fou secretari de la Institució Catalana d'Història Natural (1901-03) i l'any 1904 en fou president. Publicà diferents obres i un volum de *Notes per a la història de la Baronia de Castellvell de Rosanes* (1929), una de les millors monografies històriques que s'han escrit sobre la comarca del Baix Llobregat.

Per saber-ne més.

<http://dbe.rah.es/biografias/37236/bonaventura-pedemonte-i-falguera>

J. Boatella, farmacèutic. Professor jubilat de la UB

Francesc Español Coll

(Valls, 1907 — Barcelona, 1999)

El personatge.

Fill de Francisco Español i Llopis, advocat de Valls, i de Felipa Coll, de família benestant i amb inquietuds culturals, va estudiar el batxillerat a Tarragona i ben aviat mostrà interès per l'entomologia.



El farmacèutic.

El 1932 va ingressar al departament d'entomologia del Museu Zoològic de Barcelona i el 1935 es va llicenciar en Farmàcia per la Universitat. L'elecció d'aquests estudis va ser deguda als continguts de tipus naturalista de la carrera i a la manca d'altres titulacions relacionades amb la biologia. Aquesta circumstància explica que mai exercís la farmàcia.

El 1941 va ser nomenat conservador del Museu en què havia ingressat i el 1966, director de la institució. Als anys 70, fou professor de Zoologia de la Universitat on havia estudiat. El 1969 va entrar a formar part de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts i el 1982 va ser nomenat Doctor Honoris Causa per la Universitat Autònoma de Barcelona. Membre de la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona, rebé nombroses distincions com la de l'Orden Civil de Alfonso X el Sabio, el premi Sant Jordi de la Diputació de Barcelona o la medalla Narcís Monturiol de la Generalitat de Catalunya.

La innovació.

El mètode i la qualitat de la recerca d'Espanol es van inspirar en els dels seus mestres principals: Font i Quer, Zariquiey, Ceballos i García del Cid. La contribució que va fer al coneixement biològic el podem agrupar en quatre facetes: la bioespeleologia, l'entomologia aplicada, l'especialització en els tenebríonids i la taxonomia de tots els coleòpters ja que en descrigué més de cinquanta gèneres i prop de sis-centes espècies noves per a la ciència.

Cal qualificar la seva obra d'ingent, en especial en l'àmbit dels coleòpters. El 1923 va capturar un espècimen nou que porta els seu nom (*Speophilus español*). Va publicar uns 400 treballs de recerca i va descriure més de 500 taxons. El 1958 va fundar la revista *Miscelánea Zoológica* i a principis dels anys setanta fou president de la junta gestora que, impulsada per Ramon Folch, recuperà les activitats de la Institució Catalana d'Història Natural.

Masó i Josa acaben la glossa de la seva figura amb les següents paraules: "El va saber inculcar-nos, a més del rigor científic, la seva ètica professional, tan difícil de trobar avui dia... Potser el nostre estimat Francesc Español hagi estat —i ho serà sempre en el nostre record— un autèntic naturalista i el darrer entomòleg".

Per saber-ne més.

Escola Catalana d'Espeleologia, 1981. Francesc Español, 50 anys d'obra bioespeleològica. Federació Catalana d'Espeleologia, Barcelona

Miscel·lània de L'Alt Camp, Quaderns de Vilaniu, 1988. Vol. 14.

J. Boatella, farmacèutic. Professor jubilat de la UB



www.farmaceuticonline.com

Web de salut