

CIRCULAR

FARMACÈUTICA

PUBLICACIÓ CIENTÍFICA DEL COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA

VOL. 79 Núm. 2 SEGON QUADRIMESTRE 2021

FARMASSISTÈNCIA

Si vols mantenir-te al dia en
farmacoteràpia, dissenya
el teu entorn personal
d'aprenentatge

FARMACOTERAPÈUTICA

Impacte de la COVID
en les tendències
del consum de
medicaments per
ansietat i depressió
a Catalunya. Anàlisi
territorial i de gènere

ANÀLISIS CLÍNQUES

El laboratori clínic en el
seguiment de complicacions
de pacients amb COVID-19





Vol. 79, núm. 2
Maig-Agost

Directora i Directora Científica: M. Rosa Ballester Vernet. **Comitè editorial:** Anna Bach Faig, Guillermo Bagaria de Casanova, David Conde Estévez, Laura Diego del Rio, María Perelló Casadó, Xavier Tejedor Ganduxé i Roser Vallès Fernández. **Coordinació editorial:** Cristina Rodríguez Caba. **Secretària del Comitè editorial:** Maribel Cortés Mor. **Correcció lingüística:** Glòria Llopert 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 núm. 64, 08009, de Barcelona, CIF Q08660021.

Qualsevol persona que accedeix 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'explotació dels articles dels autors i de les gràfiques, taules, fotografies, imatges i dibuixos que aquests puguin incorporar.

Tots els drets reservats. Queden expressament prohibides totes aquelles activitats que impliquin la reproducció total o parcial dels continguts editats, la distribució, la comunicació pública, la modificació, l'alteració o la descompilació, incloent-hi la forma i l'estructura en les quals es presenten, especialment la simple reproducció i/o la comunicació en forma de resum, ressenya o reproducció en revistes de premsa amb finalitats oneroses o gratuïtes sense haver obtingut l'autorització prèvia del Col·legi. No obstant això, l'usuari pot imprimir, emmagatzemar en un disc del seu ordinador tots els elements, per fer-ne un ús particular. El Col·legi no es responsabilitza del contingut dels articles publicats i no respondrà les reclamacions que es puguin derivar de la qualitat, la fiabilitat o l'exactitud que presenten.

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

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

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

M. Rosa Ballester

3

Farmassistència

DISSENYA EL TEU ENTORN PERSONAL D'APRENENTATGE EN FARMACOTERÀPIA PER MANTENIR-TE AL DIA

Robert, Laia i Diego, Laura

4

Farmacoterapèutica

LA GESTIÓ FARMACOTERAPÈUTICA DE L'ASMA AL DIA

Garin, Noé i Jornet, Sònia

10

AVALUACIÓ DE L'ESTAT DE SALUT, PATRONS DE CONSUM I BENEFICIS SUBJECTIUS DEL CÀNNABIS MEDICINAL EN UNA MOSTRA DE PACIENTS CATALANS AMB MALALTIES CRÒNIQUES

Jiménez-Garrido, Daniel F.; Ona, Genís; Cura, Pep; Parès, Alicia; Passos Bismara Paranhos, Beatriz Aparecida; de Almeida Mendes, Felipe; Yonamine, Mauricio; dos Santos, Rafael G.; Hallak, Jaime E.C.; Alcázar-Córcoles, Miguel Ángel i Bouso, Juan Carlos

15

ANOMENEM BIOSIMILAR AL GENÈRIC DEL BIOLÒGIC O SÓN COSES DIFERENTS?

Mestre, M. Margalida i Rovira, Marina

20

IMPACTE DE LA COVID EN LES TENDÈNCIES DEL CONSUM DE MEDICAMENTS PER ANSIETAT I DEPRESSIÓ A CATALUNYA: ANÀLISI TERRITORIAL I DE GÈNERE. ACTUALITAT COVID-19

Carrilero, Neus

24

SEMAGLUTIDA, LA NOVA ALTERNATIVA ORAL DELS AGONISTES DEL RECEPTOR DEL PÈPTID SIMILAR AL GLUCAGÓ TIPUS 1 (ARGLP-1)

González, Rubén i Rovira, Marina

33

Salut Pública. Actualitat COVID-19

EVOLUCIÓ DEL PROGRAMA DE VACUNES PER PROTEGIR ELS HABITANTS DE CATALUNYA DE COVID-19

Parrilla, Fernando

37

Anàlisis Clíniques. Actualitat COVID-19

EL LABORATORI CLÍNIC EN EL SEGUIMENT

DE COMPLICACIONS DE PACIENTS AMB COVID-19

Tejedor, Xavier

45

Alimentació i Nutrició

ATENCIÓ FARMACÈUTICA I CONSELL ALIMENTARI A LA PERSONA GRAN. POLIMEDICACIÓ. INTERACCIONS. PROBLEMES RELACIONATS AMB ELS MEDICAMENTS (PRM)

Arbonés, Glòria; Roset, M. Assumpció i Ramírez, Anna

49

Dermofarmàcia i Productes Sanitaris. Actualitat COVID-19

MANIFESTACIONS MUCO-CUTÀNIES DE LA COVID-19

Mateu, Eulàlia

55

Plantes Medicinals

ANDROGRAFIS (ANDROGRAPHIS PANICULATA)

UNA PLANTA D'INTERÈS A AFECCIONS DEL TRACTE RESPIRATORI

Alonso, M. José

59

Farmacèutics Innovadors

Boatella, Josep i Subirà, Josep M.

63

Editorial

M. Rosa Ballester

Quan ja pensàvem que el segon número de la *Circular* el podríem llegir sense mascareta, hem tornat a una situació molt complicada en què el nombre de casos nous no para d'augmentar. La bona notícia és que, en el moment de tancar aquest editorial, les dades ens diuen que cap variant, ni tan sols la Delta, és resistent a les vacunes. Un estudi canadenc recent¹ suggereix que simplement una sola dosi de Pfizer, Moderna o AstraZeneca proporciona protecció contra la infecció simptomàtica i la malaltia greu causada per les quatre variants que circulen actualment (Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), i Delta (B.1.617.2) i és d'esperar que dues dosis protegeixin encara més. També sabem que gairebé totes les persones que ara moren per COVID-19 no estaven vacunades i que en aquelles que tot i estar vacunades es van infectar, les vacunes van reduir de forma considerable la càrrega viral, els símptomes i la durada de la malaltia.² A casa nostra, un estudi sobre l'impacte de la vacunació en residents de centres geriàtrics, cuidadors d'aquestes residències i personal sanitari a Catalunya³ mostra una reducció del 85 al 96% de les infeccions per SARS-CoV-2 en els tres col·lectius i una minva >95% de les hospitalitzacions i la mort per COVID-19 en els residents. A part d'això, els resultats preliminars d'un estudi de 35.691 participants embarassades,⁴ no mostren cap problema de seguretat en aquelles que van rebre vacunes d'ARNm. Així, doncs, el missatge és clar, les vacunes funcionen i són segures i per tant cal augmentar al màxim el nombre de vacunats.

En aquest segon número de l'any, a més de quatre articles interessants que tracten l'actualitat COVID-19 des de diferents punts de vista de la professió, també trobareu la publicació dels casos clínics que els farmacèutics residents de farmàcia hospitalària han presentat el darrer any a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques. A més, publiquem un article que explica com dissenyar un PLE (*personal learning environment* o entorn personal d'aprenentatge) que creiem que és una eina molt útil per formar-se i mantenir actualitzat la formació de manera continuada. També trobareu altres articles de l'àmbit de la farmacoteràpia, l'alimentació i la nutrició, les plantes medicinals i la secció de farmacèutics innovadors que esperem que us resultin interessants.

Com és habitual, aquest número de la *Circular* està farcit de contingut científic en forma d'articles que evidencien l'alt grau de coneixement i competència amb què compta el col·lectiu farmacèutic.

1 Sharifa Nasreen, Siyi He, Hannah Chung [et al.] (2021). «Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern» (preprint). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420doi> (consulta: 10 juliol 2021).

2 ISGlobal (pàgina web). <https://www.isglobal.org/ca/covid-19-novedades-cientificas> (consulta: 10 juliol 2021).

3 Cabezas, Carmen [et al.] (2021). «Effects of BNT162b2 mRNA Vaccination on COVID-19 Disease, Hospitalisation and Mortality in Nursing Homes and Healthcare Workers: A Prospective Cohort Study Including 28,594 Nursing Home Residents, 26,238 Nursing Home Staff, and 61,951 Healthcare Workers in Catalonia» (preprint). The Lancet. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3815682> (consulta: 10 juliol 2021).

4 Tom T. Shimabukuro [et al.] (2021). «Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons». The New England Journal of Medicine, núm. 384, pàg. 2273-2282. DOI:10.1056/NEJMoa2104983 (consulta: 10 juliol 2021).

Farmassistència

Si vols mantenir-te al dia en farmacoteràpia, dissenya el teu entorn personal d'aprenentatge

Laila Robert i Sabaté, farmacèutica, doctora en Farmàcia, UB i màster en Assajos Clínics, Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.

Laura Diego, farmacèutica, doctora en Biomedicina, UPF, màster en Regulatory Affairs i Atenció Farmacèutica, coordinadora tècnica del Cedim-Cat, Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.

Paraules clau: Infoxicació; infodèmia; fonts d'informació.

La sobrecàrrega informativa o *infoxicació* és un concepte que Alvin Toffler descriu al seu llibre *Future shock* (1970) i que defineix com "una sobreabundància d'informació que dificulta prendre decisions o mantenir-se informat en una àrea de coneixement determinada". Últimament, també ha començat a circular el terme *infodèmia*, aquest, però, normalment va associat a la propagació ràpida de notícies falses a les xarxes socials.

Un excés d'informació, que pot ser tan perjudicial com no tenir-ne cap, té molta repercussió en l'entorn sanitari. Des dels anys 70, el nombre de publicacions biomèdiques ha crescut moltíssim. Actualment, PubMed té més de 32 milions d'articles indexats i es calcula que la producció científica global es duplica cada 9 anys.¹ Sens dubte, les últimes dècades, el desenvolupament d'internet ha millorat l'accés a la informació biomèdica, però també ha fet augmentar la nostra capacitat de produir-ne, per aquest motiu molts professionals consideren que la navegació en el món de la literatura i de les notícies mèdiques és inabordable.

En l'entorn sanitari, i en concret a la farmàcia, és essencial estar al dia, conèixer les novetats terapèutiques i haver identificat unes fonts de referència que permetin resoldre de forma àgil les consultes quotidianes. No obstant això, la gran quantitat d'informació disponible dificulta la possibilitat de mantenir-se actualitzat en qualsevol disciplina, ja que separar la informació rellevant i vàlida d'aquella que no ho és, sembla una tasca impossible. Estudis de recerca demostren que per mantenir-se al dia en qualsevol especialitat mèdica caldria llegir 75 assajos clínics i 11 revisions sistemàti-

ques al dia², quan en la pràctica les dades mostren que els professionals sanitaris dediquen només una hora de mitjana a la setmana a llegir, en el millor dels casos dues, per actualitzar coneixements.³

En aquest sentit, els experts en gestió de la informació creuen que en qualsevol especialitat mèdica, excepte àrees de coneixement molt concretes, és impossible mantenir-se al dia ja que si bé el cervell és molt flexible, té poca capacitat d'emmagatzematge. Per tant, cal adaptar-se, aprendre a gestionar l'excés d'informació i desenvolupar noves estratègies de cerca que permetin filtrar de forma eficient aquella informació rellevant i vàlida. En aquest context, dissenyar un entorn personal d'aprenentatge (PLE de les sigles en anglès *Personal Learning Environment*) amb uns objectius ben definits i al dia és un repte.

Aquest article es basa en el taller *Gestió del coneixement en farmacoteràpia. Aprèn a resoldre consultes clíniques i a mantenir-te al dia de forma eficient* que vam fer al COFB de Barcelona el maig passat i del qual està previst repetir, l'abril de 2022. Aquesta revisió recull algunes fonts d'informació de referència i recursos que podrien ser d'utilitat per dissenyar un PLE per a farmacèutics clínics.

UN ENTORN D'APRENTATGE PERSONAL

Una de les primeres definicions de PLE encara vigent avui és la que van desenvolupar Adell i Castañeda, l'any 2010, que el describen com el conjunt d'eines, fonts d'informació, connexions i activitats que cada persona utilitza per aprendre assíduament.⁴

Podríem dir que un PLE és un enfocament de l'aprenentatge, no una aplicació, ni un software con-

cret, sinó la manera com un professional aprèn de forma continuada. En aquest entorn d'aprenentatge no hi ha exàmens, ni avaluacions sinó que cada persona fixa els seus propis objectius en funció de les necessitats que té. Dues de les principals característiques d'un PLE és que és personal i adaptable a les eines disponibles, a les necessitats de cadascú i a les dinàmiques personals.^{4,5}

El PLE el configuren els processos, les experiències i les estratègies que l'alumne tria per aprendre i les condicions socials i culturals reals, també el determinen les possibilitats que ofereixen les noves tecnologies a més de les experiències clàssiques relacionades amb l'aprenentatge més formal o convencional com seria, per exemple, tota la bateria de cursos de formació disponibles en el nostre entorn. És important destacar les experiències i els recursos que ofereix la web 2.0 ja sigui com a recursos d'informació o com a xarxa de contactes professionals.^{4,5}

En definitiva, segons Adell i Castañeda, un PLE és l'oportunitat que ofereix internet per tenir a mà un conjunt d'eines, recursos i fonts d'informació i per fer contactes personals, per aprendre i desenvolupar-se professionalment. En aquest sentit, el tres components principals del PLE són:

1. Les fonts de coneixement
2. Les eines i els recursos per organitzar la informació
3. La xarxa personal d'aprenentatge (PLN, de les sigles en anglès Personal Learning Network)

Les fonts d'informació i les fonts de lectura estan relacionades amb el desenvolupament del pensament crític i exigeixen processos de lectura, d'investigació i de reflexió. En aquest cas, serien les "fonts del coneixement" de cadascú o els llocs i els mecanismes a través dels quals el professional està al dia i extreu informació. Les eines o recursos estan directament rela-

cionats amb el desenvolupament de les competències digitals ja que per mitjà d'aquestes podem crear, desenvolupar i adquirir la informació. Per acabar, la xarxa personal està relacionada amb l'aprenentatge informal i l'aprenentatge obert i inclou les xarxes socials, les connexions i les relacions personals.^{4,6}

COM POTS CREAR EL TEU ENTORN PERSONAL D'APRENENTATGE

Primer hem d'organitzar les fonts d'informació i les eines disponibles. Es tracta de treure partit i d'ordenar allò que ja fem cada dia i, si cal, incorporar eines noves que facilitin la gestió del coneixement. En definitiva, per començar només cal ser conscient i ordenar allò que fem diàriament per aprendre i créixer com a professionals.

És important seleccionar bé les fonts. És fàcil que al problema de sobrecàrrega informativa hi afegim una gran quantitat de recursos que finalment no farem servir o que no llegirem. Per això és recomanable revisar-les de forma continuada i eliminar aquelles que no ens resulten útils. Un PLE ha d'estar en evolució constant. La clau d'un bon PLE és filtrar les fonts essencials i indispensables i que aquestes siguin fàcilment accessibles. En aquest

sentit es recomana fer servir escriptoris virtuals com Symbaloo que serveixen per tenir totes les webs, els enllaços i les fonts d'informació en un únic espai. També es considera útil fer servir lectors d'RSS o agregadors de continguts com Feedly o Flipboard que són plataformes que permeten concentrar i organitzar en un espai únic totes les dades publicades en diferents plataformes digitals seleccionades prèviament. Pel que fa al PLN, cal remarcar el gran potencial d'aprenentatge i d'actualització que proporcionen algunes xarxes socials com Twitter. Saber què diuen institucions d'interès o alguns professionals i seguir-los permet entrar a formar

La sobrecàrrega informativa o infoxicació és un concepte que Alvin Toffler descriu al seu llibre *Future shock* (1970) i que defineix com “una sobreabundància d'informació que dificulta prendre decisions o mantenir-se informat en una àrea de coneixement determinada.”

”

part d'una comunitat de professionals amb interessos similars amb qui poder comunicar, reflexionar, debatre i compartir informació.

PROPOSTA D'UN ENTORN PERSONAL D'APRENTATGE PER AL FARMACÈUTIC COMUNITARI

Evidentment, un PLE ha de ser dissenyat a la mida dels objectius de l'usuari final, no obstant això, l'experiència de treballar en l'entorn de la informació de medicaments ha demostrat que algunes de les necessitats de formació són compartides, independentment de lloc de treball. En aquest sentit, la figura 1, mostra un exemple d'un PLE en farmacoteràpia que inclou les fonts indispensables en informació de medicaments, una selecció dels recursos essencials per mantenir-se al dia i diferents eines que poden ser útils per gestionar la informació. Finalment, també proposa diferents xarxes socials que ens pot interessar d'incorporar a la xarxa de contactes o PLN.

Figura 1. Exemple del Symboloo amb els recursos imprescindibles en informació de medicaments



1. FONTS D'INFORMACIÓ I DE LECTURA

Fons d'informació de referència

A les taules és possible consultar una selecció de les fonts d'informació farmacoterapèutica de referència que es divideixen en les categories següents:

- Informació general de medicaments
- Butlletins farmacoterapèutics

- Poblacions especials (embaràs i lactància, pediatria, insuficiència renal i hepàtica)
- Seguretat en l'ús de medicaments
- Interaccions
- Vacunes
- Plantes medicinals
- Informació adreçada al pacient

No és una llista exhaustiva sinó allò que alguns professionals experts en informació de medicaments en diuen essencial perquè és útil, pràctica i de qualitat.⁷

Selecció de butlletins i blogs farmacoterapèutics

Els butlletins farmacoterapèutics són un instrument clàssic per mantenir-se actualitzat ja que fan una revisió rigorosa i en profunditat temes d'actualitat en farmacoteràpia com novetats terapèutiques, controvèrsies o aspectes que habitualment generen dubtes en la pràctica clínica. A les taules hi ha un recull d'alguns dels butlletins més destacats com el Butlletí d'Informació Terapèutica (BIT) que edita el Servei Català de Salut i publica 10 números anuals en els quals revisa l'actualitat farmacoterapèutica amb l'objectiu de donar suport a la presa de decisions clíniques. Cal destacar, que el BIT i altres butlletins de qualitat, com l'INFAC o el Bit Navarra, formen part de la *International Society of Drug Bulletins* (ISDB) una organització internacional de butlletins farmacoterapèutics editats amb finançament no vinculat a la indústria farmacèutica, condició que en garanteix la independència d'interessos comercials. També cal destacar altres revistes com la *Circular Farmacèutica* o el *Panorama Actual del Medicamento* que amb un marcat caràcter divulgatiu poden ajudar a mantenir-nos actualitzats de forma àgil. En la gestió de la informació, és cabdal recordar que cal seleccionar bé els butlletins o els recursos inclosos al PLE. És a dir, hem d'incorporar els recursos essencials que fem servir, en cas que a la pràctica no els consultem els haurien d'eliminar del PLE per facilitar la gestió de la informació.

Fa uns anys, els blogs farmacoterapèutics van tenir un moment àlgid. Tot i ser dinàmics i estar orientats a transmetre informació factual, coneixement, opinions, vivències i un marcat caràcter crític, actualment ha baixat en nombre de posts publicats i des de fa temps

l'opinió general és que el cicle dels blogs ha acabat. Tot i que les dades actuals mostren que el 77% dels usuaris d'internet consulten blogs i que el seu contingut és un dels que més comparteixen les xarxes socials, la veritat és que la blogsfera sanitària ha evolucionat cap a altres formes de comunicació i de transferència del coneixement. Actualment, els blogs sanitaris més actius tendeixen a incloure col·laboradors que cobreixen diferents àrees d'interès, incorporen formats breus amb recursos per obtenir una comunicació més visual com infografies o videoblogs. Tot i això, encara hi ha blogs farmacoterapèutics o sanitaris de gran qualitat que pot ser interessant incorporar al PLE. Cal recordar que si el contingut és de qualitat els blogs són un canal de comunicació directa, pròxim als lectors i una font d'informació útil en l'àmbit de les ciències de la salut.⁸

Recursos específics sobre novetats terapèutiques

A banda de les fonts de lectura de referència, l'activitat professional requereix estar al dia i conèixer les notícies i les publicacions que modifiquen la utilització de medicaments en la pràctica clínica. En aquest sentit, s'han desenvolupat recursos específics sobre les novetats o les últimes actualitzacions. Exemples:

- **DTB Select**, secció del *Drugs Therapeutics Bulletin* (DTB) que fa ressenyes breus d'una selecció de les notícies farmacoterapèutiques més destacades. L'editorial del DTB fa un breu resum contextualitzat que s'acompanya de referències interessants.
- **What's new?**, secció de la base de dades *UpToDate* que incorpora la llista de les modificacions (últims 6 mesos) de les recomanacions a les monografies segons la nova evidència publicada. Aquesta informació és fàcilment consultable, està classificada en funció de les diferents especialitats mèdiques i permet una consulta ràpida a les novetats publicades. Pel que fa als medicaments, hi ha un apartat específic "What's New in Drug Therapy".
- **Informes d'avaluació de medicaments nous**. Des de fa dues dècades les institucions sanitàries avaluen de forma crítica el paper en la terapèutica dels medicaments nous per poder discriminar la veritable inno-

vació de les novetats terapèutiques que no aporten valor afegit als medicaments ja disponibles al mercat. En el nostre entorn, l'avaluació de nous medicaments va a càrrec del programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.

Podcasts

La informació del medicaments de qualitat no ha de ser necessàriament escrita. En aquesta evolució de la informació cap a formats més audiovisuals els podcast ha adquirit un gran protagonisme. Segons la wikipèdia, un podcast, és una sèries episòdica d'arxius d'àudio o vídeo que un usuari pot descarregar en un dispositiu personal per escoltar fàcilment.⁹ Fa anys, les grans revistes mèdiques incorporen podcast en què ofereixen entrevistes, opinions d'experts o discussions complementàries amb els autors dels articles que publiquen. En l'àmbit dels medicaments també s'han posat en marxa algunes iniciatives interessants.

DTB Podcast, podcast del butlletí anglès DTB que té com a objectiu educar i informar els professionals sanitaris amb informació rigorosa i independent sobre els medicaments i la farmacoteràpia.

Best Science Medicine Podcast, iniciativa canadenca amb una trajectòria llarga i que actualment porta gairebé 500 episodis. Des del BS Medicine Podcast un farmacèutic i un metge de família que treballen en l'entorn acadèmic revisen l'evidència dels diferents temes d'actualitat farmacoterapèutica en un format de discussió informal, amb un enfoc pragmàtic i en clau d'humor.

Australian Prescriber Podcast, proporciona en versió podcast d'alguns dels articles publicats a l'*Australian Prescriber*, permet fer una immersió en el tema de forma amena i estar en contacte amb els autors dels números més recents d'aquest butlletí.

2. EINES PER ORGANITZAR LA INFORMACIÓ

La via de les diferents aplicacions que ofereix la web 2.0 facilita la gestió de la informació, ordena els recursos i ajuda a optimitzar el temps que dediquem a l'aprenentatge per mantenir-nos al dia. Més enllà de la classificació de les pàgines web a través dels "preferits" del nostre navegador, hi ha diferents escriptoris

virtuals (en anglès *Book-marks*) que permeten ordenar i classificar les pàgines web del nostre PLE a què accedim més sovint. Delicious, Netvibes o Symbaloo, aquest últim amb una imatge visual més potent i molt utilitzat en el món de l'educació, són alguns dels marcadors socials que permeten col·leccionar, recopilar i organitzar els enllaços d'internet.⁸ Si consulteu [aquest enllaç](#) hi trobareu alguns dels recursos indispensables d'informació de medicaments organitzats a través de la plataforma Symbaloo que podeu utilitzar, adaptar o crear de nou per incorporar-lo al vostre PLE.

Figura 2. Exemple del Symbaloo amb els recursos imprescindibles en informació de medicaments



És important destacar el paper que juguen els lectors d'RSS o agregadors de continguts en el la gestió de la informació. Les sigles RSS, de l'anglès Really Simple Syndication, indiquen un format web per compartir contingut que s'utilitza per difondre informació actualitzada als usuaris subscrits a una font de continguts. Els agregadors de contingut són *softwares* específics dissenyats per llegir els continguts de les pàgines web agregades.⁹ Utilitzar aquests *softwares*, permet simplificar molt la forma d'accedir a la informació i mantenir-se informat de manera senzilla. Aquestes eines aporten eficiència a l'accés ja que no s'hi ha d'entrar pàgina a pàgina, sinó que només obrir el lector d'RSS trobem, en un únic lloc, tota la nova informació que publiquen les diferents pàgines web preseleccionades. A més, aquests gestors ressalten els articles, els continguts o les notícies no llegides i faciliten el procés de lectura de les notícies realment interessants.¹⁰ Alguns dels lectors RSS més po-

pulars són Inoreader, Flipboard o Feedly. Concretament aquest últim ofereix unes molt bones prestacions, és fàcil d'utilitzar i disposa d'una versió gratuïta simplificada i una versió més completa de pagament.

A banda d'aquestes eines o aplicacions per organitzar continguts, cal fer esment a les xarxes socials, que a més de la part interactiva que ofereixen, també són d'utilitat com a recurs per rebre informació i estar al dia de les novetats i d'allò que és tendència en el món de la farmàcia i els medicaments.

3. LA COMUNITAT VIRTUAL O XARXA DE CONTACTES

La nostra PLN és el conjunt d'eines i activitats que permeten compartir, reflexionar, discutir i reconstruir coneixements amb altres professionals i les actituds que proporcionen i nodreixen aquest intercanvi. La PLN és un component essencial del PLE i integra tot el conjunt d'eines i connexions que cadascú fa amb altres persones de les quals aprèn. Els elements bàsics d'una xarxa personal d'aprenentatge són:¹¹

- Eines de software, és a dir, xarxes socials com ara Twitter, Facebook, LinkedIn, Instagram, etc.
- Habilitats personals: assertivitat, capacitat de consens, de diàleg, de decisió i de compartir, entre altres.
- Activitats: fa referència a les oportunitats d'intercanvi com trobades, reunions, congressos, cursos de formació, etc.

És difícil fer propostes concretes d'una PLN ja que gestió de les xarxes socials i les relacions personals i professionals de cada persona són una opció individual basada en preferències, necessitats, oportunitats i característiques de cadascú. No obstant això, a continuació comentem dues iniciatives interessants relacionades amb els fàrmacs i vehiculitzades per Twitter que il·lustren el potencial d'aquest component del PLE.

- **Stop Errores de Medicación.** Projecte de col·laboració entre professionals sanitaris amb l'objectiu de millorar la cultura de seguretat en l'ús dels medicaments. Divulga informació sobre seguretat del pacient, ús racional dels medicaments, errors de medicació i isoapariència a través de la web 2.0.
- **Farmaenfurecida.** Compte personal d'un farma-

ceütic molt actiu en el món de la farmàcia i que entre altres temes ha ressaltat el risc que suposen les recomanacions de medicaments per part d'“Influencers”. Eritromicina contra l'acne, mupirocina per als pírcings, clorhexidina per no haver de rentar-se les dents, lidocaïna tòpica al 5% per a la depilació làser, benzodiazepines per dormir, són alguns dels exemples d'aquesta desinformació sobre medicaments que generen les xarxes socials.

Aquestes només són dues iniciatives, però les xarxes van plenes d'altres exemples interessants per a la nostra professió. A més, cal tenir en compte que permeten posar-nos en contacte amb professionals sanitaris, amb perfils similars o amb interessos compartits d'arreu, d'una manera fàcil i ràpida.

REFLEXIONS FINALS

La nostra activitat professional requereix una formació continuada relacionada amb l'actualitat farmacoterapèutica i la farmàcia clínica. Tenint en compte la gran quantitat d'informació biomèdica existent en un context de sobrecàrrega informativa, no és una

tasca senzilla trobar la documentació essencial que ajudi a mantenir-nos al dia. Saber identificar els recursos d'informació de medicaments imprescindibles i aprendre estratègies per dissenyar un PLE, pot ajudar a formar-nos i mantenir-nos actualitzats d'una manera dinàmica.

Estem en un procés continu de transformació de la forma en què es produeix i es consumeix la informació i la tendència actual està cada vegada més orientada a formats breus acompanyats de suport visual. ”

Aquest article repassa els recursos de lectura imprescindibles en l'entorn de la farmàcia. No obstant això, cal ser conscients que estem en un procés continu de transformació de la forma en què es produeix i es consumeix la informació i que la tendència actual està cada vegada més orientada a formats breus acompanyats de suport visual.⁽¹²⁾ De fet, els fils de twitter, el microblogging o les infografies o inforesums són alguns de nous formats utilitzats que constitueixen una nova manera de comunicar o

de transferir el coneixement en l'àmbit de la salut. En qualsevol cas, cal adaptar-se als formats nous i incorporar-los en aquell que ha de ser el nostre entorn personal d'aprenentatge, un recurs adaptable, canviant, útil i personal.

BIBLIOGRAFIA

1. Bornmann L, Mutz R. Growth rates of modern science: A bibliometric analysis based on the number of publications and cited references. *Journal of the Association for Information Science & Technology*. 2015;66:(11)2215-2222.
2. Sackett D, Gray M, Rosenberg M, Haynes B, Richardson W. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71
3. Bastian H, Glasziou P, Chalmers. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *2010;7(9):e1000326*.
4. Castañeda, L. y Adell, J. (Eds.). (2013). *Entornos Personales de Aprendizaje: claves para el ecosistema educativo en red*. Alcoy: Marfil.
5. Adell, J. PLE by Jordi Adell. Vídeo YouTube. Accés: 5 de maig de 2021. Disponible a: <https://www.youtube.com/watch?v=blzYQlj63Cc>
6. Mosquera, I. Saca partido a tu entorno personal de aprendizaje (PLE): todos tenemos uno. Accés: 5 de maig de 2021. Disponible a: <https://www.unir.net/educacion/revista/saca-partido-a-tu-entorno-personal-de-aprendizaje-ple-todos-tenemos-uno/>
7. Robert, L.; Diego, L.; Llop, R. De la pregunta clínica a les fonts d'informació farmacoterapèutiques. *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2015;26(4).
8. Robert, L.; Llop, R.; Juárez, JC.; Diego, L. Mantener-se al dia en farmacoterapèutica: el paper de la web 2.0 i les xarxes socials. *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2016;27(2).
9. Wikipèdia. Podàsting. Accés: 5 de maig de 2021. Disponible a: <https://ca.wikipedia.org/wiki/Podc%C3%A0sting>
10. Menéndez-Barzanallana, R. Lectores RSS. Universidad de Murcia. Accés: 5 de maig de 2021. Disponible a: <https://www.um.es/docencia/barzana/PRACTICAS/RSS-Google-Reader.html>
11. Wikipèdia. Xarxa personal d'aprenentatge. Accés: 5 de maig de 2021. Disponible a: https://ca.wikipedia.org/wiki/Xarxa_personal_d%27aprenentatge
12. Fernández Oropesa, C. 4 (nuevas) formas de comunicar de forma breve y concisa. . Accés: 5 de maig de 2021. Disponible a: <https://elrincondesisisifo.org/2021/04/16/4-nuevas-formas-de-comunicar-de-forma-breve-y-concisa/>

Farmacoterapèutica

La gestió farmacoterapèutica de l'asma al dia

Noé Garin, Servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona. Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Sònia Jornet, Servei de Farmàcia Hospitalària, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

Paraules clau: Asma; farmàcia; atenció farmacèutica; inhaladors; maneig terapèutic.

L'asma és una síndrome que combina fenotips clínics d'etiologia diversa amb manifestacions respiratòries similars, per això i de forma general se l'acostuma a definir com una malaltia respiratòria crònica de caràcter inflamatori en què intervien diverses cèl·lules i mediadors i que s'expressa amb hiperesposta bronquial i obstrucció del flux aeri^{1,2}.

FACTORS DE RISC

Els factors associats al desenvolupament de l'asma són variats i inclouen els relacionats amb l'hoste, els perinatals, els ambientals i els fàrmacs (figura 1)^{1,3}. També hi ha factors perinatals considerats protectors com la lactància materna, la dieta de la mare o la dieta del lactant. Un altre aspecte a tenir en compte són els factors desencadenants de símptomes o d'aguditzacions que poden ser ambientals, sistèmics o laborals (figura 1)^{1,4}.

És important entendre la diferència entre els factors de risc i els factors desencadenants de símptomes o aguditzacions. L'oficina de farmàcia pot aconsellar o respondre en aquestes qüestions. És important insistir en la importància d'evitar l'exposició als desencadenants per prevenir o reduir la intensitat de les exacerbacions.

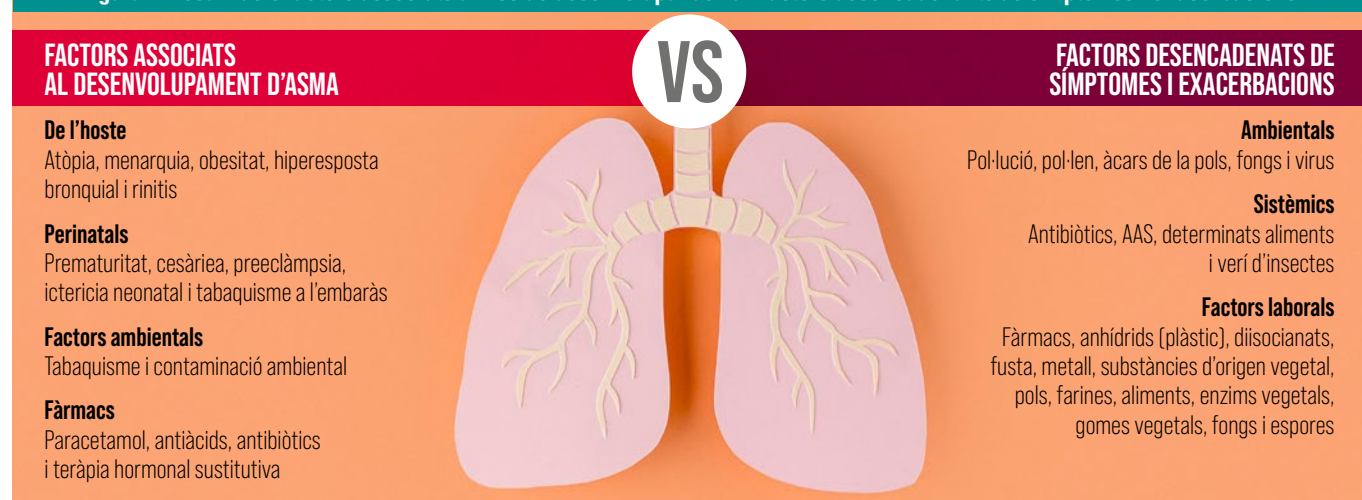
SÍMPTOMES I SIGNES

Els principals símptomes i signes clínics de l'asma són la tos, les sibilàncies (xiulets en respirar) i la dispnea. La intensitat i l'aparició són variables però acostumen a ser més habituals a la nit o a primera hora del matí. Sovint aquests símptomes coexisteixen en un mateix pacient i de vegades poden arribar a ser molt greus⁵.

ETIOPATOGENIA

Hi ha dos perfils de patró inflamatori segons l'activació del sistema immunitari tipus 2: T2 vs no-T2. El més conegut és el patró T2 que s'activa quan l'epiteli rep els factors desencadenants descrits abans, moment en què es produeix la secreció de citocines (IL33, IL25, Thymic Stromal Lymphopoietin). Aquestes estimulen les cèl·lules limfoides tipus 2 que al mateix temps alliberen altres citocines, les anomenades proinflamatòries que són les IL4, IL5 i IL13. Aquestes assumeixen el rol de mantenir la resposta inflamatòria amb una intensificació de la síntesi d'immunoglobulina E (IgE) i la diferenciació i l'augment de la supervivència dels eosinòfils. Segons quin sigui el biomarcador predominant en el patró T2, parlarem d'asma amb fenotip al·lèrgic o d'asma amb fenotip eosinofílic^{6,7}.

Figura 1. Resum dels factors associats al risc de desenvolupar asma i factors desencadenants de símptomes i exacerbacions.



DIAGNÒSTIC

La història clínica i l'anamnesi és el primer pas en el camí del diagnòstic. El metge pregunta per qüestions rellevants com la presència de tos, de sibilàncies, els antecedents familiars d'asma, refredats llargs, etc. També cal estudiar les característiques diferencials de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) ja que, a diferència d'aquesta, l'asma presenta una obstrucció del flux reversible parcialment o totalment ja sigui de forma espontània o mitjançant l'ús de medicaments.

Atesa la baixa especificitat dels símptomes i la fluctuació que tenen, és imprescindible fer proves funcionals respiratòries objectives. L'espirometria forçada és la primera prova d'elecció per diagnosticar asma. En aquesta prova demanem al pacient que faci una expiració forçada (ex: "Bufi tan fort com pugui i tan ràpid com sigui possible")⁸, mesurem el volum expel·lit el primer segon (volum expiratori forçat en el primer segon, FEV1) i el volum total espirat (capacitat vital forçada, CVF). L'asma es caracteritza per uns resultats d'FEV1/CVF <0,7, patró respiratori obstructiu (1). No obstant això, atesa la reversibilitat de l'obstrucció típica dels asmàtics, obtenir un valor puntual d'FEV1/CVF >0,7 no vol dir que un pacient no pugui tenir asma (figura 2)².

Per trobar el diagnòstic s'acostuma a fer la prova de broncodilatació per determinar si després d'administrar un broncodilatador (ex: salbutamol o ipratropi) hi ha un canvi rellevant en el resultat de l'espirometria. En cas d'obtenir resultats no concloents en ambdues proves, caldrà fer altres avaluacions: la variabilitat domiciliària de flux expiratori màxim, la prova de l'òxid nítric espirat o la de broncoconstricció.

COMORBIDITATS

Hi ha una sèrie de comorbiditats que poden empitjorar l'evolució de l'asma i augmentar els requeriments de recursos sanitaris. Acostumen a compartir un mateix mecanisme fisiopatològic subjacent, poden influir en el control de la malaltia i dificultar el control dels símptomes, augmentar les possibilitats d'exacerbacions, disminuir l'IFEV1 o fins i tot incrementar la necessitat de corticoide sistèmic, per tant, caldrà tenir-les presents abans de començar qualsevol tractament. Alguns exemples són: rinitis al·lèrgica, rinosinusitis crònica amb poliposi nasal, malaltia respiratòria exacerbada per antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), dermatitis atòpi-

ca, al·lèrgies alimentàries, urticària, MPOC, bronquièctasi, aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica, síndrome de Churg-Strauss i esofagitis eosinofílica, entre altres⁹.

TRACTAMENT

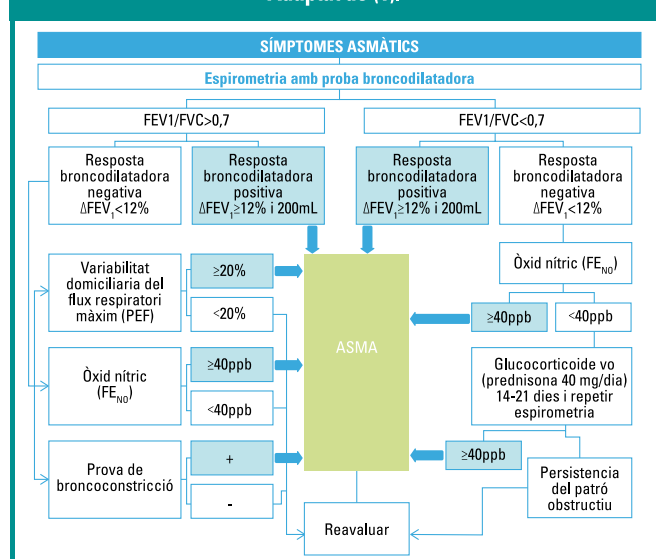
La gestió del pacient asmàtic inclou el tractament farmacològic més el control ambiental i l'educació de l'asma i té com a objectiu principal aconseguir controlar la malaltia al més aviat possible i reduir les exacerbacions, l'obstrucció crònica al flux aeri i la mortalitat associada¹. La guia GEMA afegeix altres objectius entre els quals destaca la necessitat de reduir la medicació de rescat.

Entenem per control de l'asma el grau en què les manifestacions de la malaltia es redueixen o fins i tot desapareixen (síntomes, exacerbacions) després d'una sèrie d'intervencions terapèutiques per complir també una sèrie d'objectius terapèutics definits com la millora de la funció pulmonar i la reducció dels ingressos, les visites a urgències i l'ús de corticoides orals¹⁰.

L'educació de l'asma i el control ambiental incorpora mesures com la deshabitació tabàquica, la pèrdua de pes en pacients amb obesitat, evitar exposicions ocupacionals, evitar al·lèrgens, evitar fàrmacs que poden empitjorar el problema (AINE) o millorar les tècniques d'inhalació entre altres. Cal tractar també de forma adequada les comorbiditats que es presentin.

Pel que fa al tractament farmacològic, les guies de pràctica clínica estableixen una sèrie d'esglaons terapèutics en

Figura 2. Algorisme diagnòstic de l'asma.
Adaptat de (1).



funció de la gravetat (figura 3). Si un pacient està en un esglaó i el control de l'asma no és l'adient, cal pujar fins a l'estadi necessari per aconseguir aquest control tenint sempre en compte les mesures no farmacològiques, l'adhesió terapèutica i els factors de risc susceptibles de ser modificats. Però si l'asma s'ha mantingut controlada un mínim de tres mesos, el tractament es pot reduir progressivament fins arribar a l'estadi mínim necessari.

A partir del segon esglaó, els glucocorticoides inhalats (GCI) són el tractament basal de manteniment més eficaç en l'asma persistent, tant per controlar els símptomes diaris com per reduir el risc d'exacerbacions¹¹. Els GCI dispo-

nibles són beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona i mometasona. En cas d'intercanvi terapèutic, cal saber l'equipotència (taula 1) que tenen. Els efectes adversos més freqüents són la candidiasi orofaríngia i la disfonia (per aquest motiu és important fer glopeigs d'aigua després de l'ús), però també hi ha un augment del risc de pneumònia¹². A mesura que pugem d'esglaó augmenta la dosi del corticoide i es poden afegir altres fàrmacs (agonistes beta-2-adrenèrgic d'acció llarga (LABA), bromur de tiotropi, glicopirroni, antagonistes dels receptors dels leucotriens (ARLT), teofil·lina). A més del tractament crònic, pot ser necessària medicació a demanda com els agonistes beta-2-adrenèrgics d'acció curta (SABA) o el formoterol, que poden administrar-se amb GCI.

En cas que el pacient arribi a l'esglaó 6 i l'asma continui mal controlada, es pot estudiar la possibilitat d'utilitzar fàrmacs biològics, administrar glucocorticoide sistèmic o fins i tot la termoplàstia endobronquial.

INHALADORS

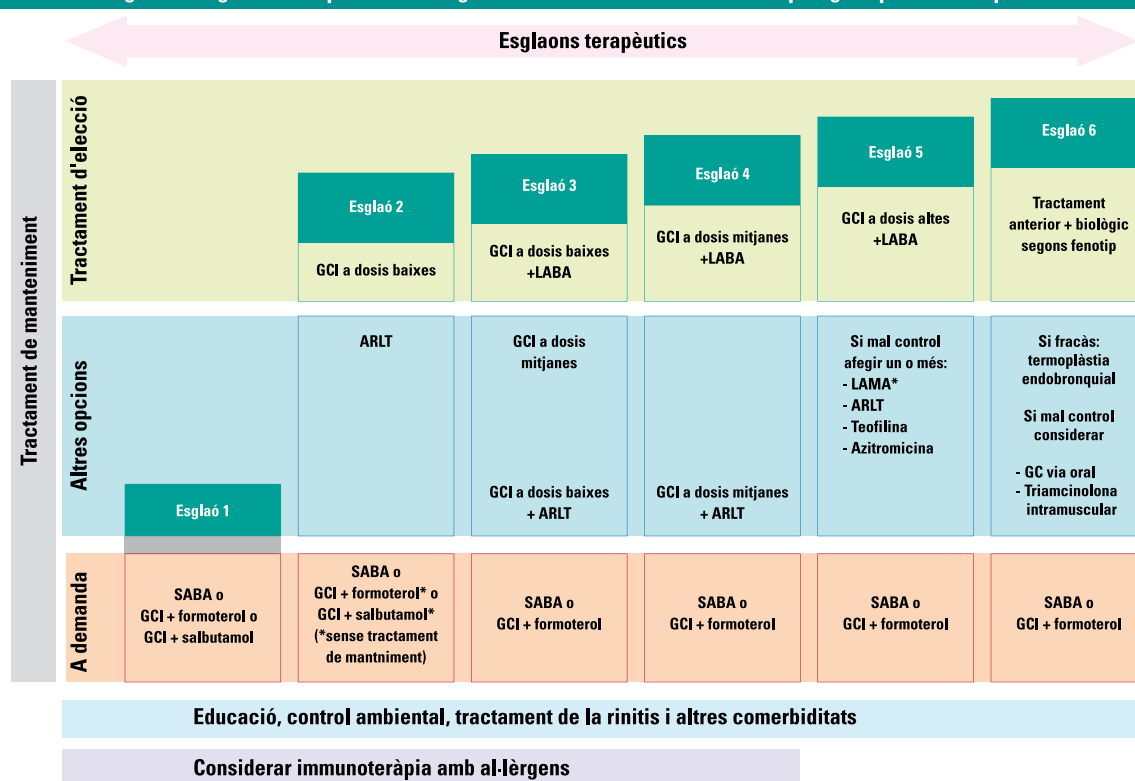
L'administració de fàrmacs per via inhalatòria és la recomanada especialment ja que actua directament sobre el pulmó, proporciona un quantitat superior de medicació a les

Taula 1. Dosis equivalents dels corticoides inhalats.

*La beclometasona extrafina presenta un efecte més potent que la beclometasona dipropionat.

Glucocorticoide inhalat	Dosi baixa (µg/dia)	Dosi intermèdia (µg/dia)	Dosi alta (µg/dia)
Beclometasona dipropionat	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina	100-200	201-400	> 400
Budesonida	200-400	401-800	801-1.600
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona furoat	-	92	184
Fluticasona propionat	100-250	251-500	501-1.000
Mometasona furoat	100-200	201-400	401-800

Figura 3. Esglaons terapèutics de la gestió de l'asma en adults. *Tiotropi o glicopirroni. Adaptat d'¹



vies respiratòries, té una resposta ràpida i uns efectes sistèmics escassos o nuls¹³. Hi ha diferents tipus de dispositius i cada un demana instruccions específiques, l'elecció d'un o un altre ha d'estar condicionada al tipus de pacient i a la tècnica que sigui més factible.

Un inconvenient important d'aquesta via és la dificultat que té la tècnica d'inhalació dels diferents dispositius. Atès que una utilització adequada dels inhaladors és un dels pilars del tractament del pacient amb asma, tots els professionals sanitaris implicats, metges, infermeria i farmacèutics, en especial els comunitaris per l'accessibilitat que tenen, haurien d'estar implicats en la instrucció i la revisió de la tècnica d'administració per aconseguir-ne un ús òptim.

BIOLÒGICS

Els anticossos monoclonals estan indicats en els casos d'asma greu no controlada amb un tractament convencional (esgló 6). Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab són els fàrmacs disponibles actualment (taula 2). Omalizumab antagonitza l'IgE i està indicat en l'asma amb fenotip al·lèrgic. Mepolizumab, reslizumab i benralizumab basen el mecanisme d'acció en la inhibició de la funció de la IL5 i estan indicats en l'asma amb fenotip

eosinofílic. La utilització s'ha relacionat amb una disminució de les exacerbacions, una reducció de la dosi de corticoides orals, la millora de la funció pulmonar i un millor control de l'asma en general¹⁴. Tots són d'administració parenteral i requereixen formació en la tècnica d'administració en el cas dels subcutanis.

SEGUIMENT

Amb la finalitat de facilitar i estandarditzar l'avaluació del control de l'asma hi ha desenvolupats diversos qüestionaris senzills i fàcils d'omplir. Han estat validats i adaptats al cas-tellà en el test de control de l'asma (ACT) i el qüestionari de control de l'asma (ACQ). Una puntuació de l'ACT igual o superior a 20 punts denota un bon control i una puntuació igual o inferior a 15 punts alerta d'un mal control de la malaltia. Les puntuacions intermèdies indiquen una asma controlada parcialment¹⁹⁻²¹.

Un altre factor molt important és l'adherència del pacient al tractament per aconseguir controlar la malaltia. Així, doncs, en cada visita, el metge l'ha de valorar mitjançant un mètode raonablement fiable. Entre aquests tests hi ha el d'adhesió als inhaladors (TAI), el registre de la retirada de la medicació de la farmàcia o la combina-

Taula 2. Medicaments biològics en asma¹⁵⁻¹⁸. *Pacients sense antecedents d'anafilaxi

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
Mecanisme d'acció	Anti-IgE	Anti-IL5	Anti-IL5	Antireceptor de l'IL5
Posologia	Segons nivells basal d'IgE i pes. Dosi: 150-600 mg Freqüència: 2-4 set. (vegeu la fitxa tècnica)	100 mg/4 set.	3 mg/kg/4 set. ajustat a vials (25 i 100 mg) (vegeu la fitxa tècnica)	30 mg/4 set. x3 dosis seguit de 30 mg/8 set.
Via d'administració	SC	SC	IV (20-50 min; filtre: 0,2 µm)	SC
Autoadministració	Possible a partir de la quarta dosi*	En pacients entrenats*	No disponible	En pacients entrenats*
Pediatría	≥ 6 anys	≥ 6 anys	-	-
Edat avançada	No recomanable ajustar la dosi	No recomanable ajustar la dosi	No recomanable ajustar la dosi	No recomanable ajustar la dosi
Embaràs	Valorar si és clínicament necessari	Valorar el benefici per a la mare i el risc per al fetus	Evitar-ne l'ús	Valorar el benefici per a la mare i el risc per al fetus
Lactància	Valorar si és clínicament necessari	Decidir seguir o parar el tractament	Evitar els primers dies de la lactància	Decidir seguir o parar el tractament
Insuficiència renal	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi
Insuficiència hepàtica	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi	No requereix ajustar la dosi
Efectes adversos freqüents	Pirèxia (nens), reacció al punt d'injecció, cefalea, dolor abdominal	Infeccions Faringitis, cefalea congestió nasal dolor abdominal, èczema, mal d'esquena, reacció al punt d'injecció, pirèxia	Elevació de la creatina-fosfoquinasa	Faringitis cefalea, febre, reacció al punt d'injecció
Altres indicacions aprovades	Urticària crònica espontània	Granulomatosi eosinofílica amb poliangitis (Estats Units)	-	-

ció dels dos. El TAI permet identificar els pacients no adherents, establir el nivell d'adherència i orientar el tipus d'incompliment²².

PAPER DEL FARMACÈUTIC I GESTIÓ DE L'ASMA

Les guies de tractament de l'asma GEMA 5.0 i GINA 2020 destaquen la importància del treball multidisciplinari per aconseguir els millors resultats en salut dels pacients amb aquest problema. En aquest sentit, la tasca del farmacèutic és molt transversal. L'oficina de farmàcia pot detectar i treballar problemes d'adherència, ajudar en l'ús d'inhaladors i aconsellar o donar resposta en conceptes com factors de risc o desencadenants. El farmacèutic d'atenció primària també poden intervenir en pacients concrets, però juga un paper important en la gestió dels tractaments a escala poblacional. L'hospital, a part del suport individual al pacient en adherència, consell o ús d'inhaladors, també participa en l'aprovació de tractaments amb biològics, la dispensació i el seguiment de l'eficàcia i seguretat.

Una recent revisió sistemàtica identifica la major part de les activitats dels farmacèutics en asma com a "intervencions complexes" ja que comprenen diversos components²³. La revisió serveix per definir els següents:

- Programes educacionals estructurats, informació de medicaments i consell farmacèutic
- Recordatoris i notificacions
- Derivació a un altre professional sanitari o servei
- Propostes de canvis terapèutics/proves
- Actualització de la llista de medicació
- Informe de monitoratge de resultats

Una altra revisió sobre el paper del farmacèutic en el tractament de l'asma analitza dades de 21 estudis i troba que les intervencions estan relacionades amb una millora de la qualitat de vida, de la tècnica d'inhalació i a una disminució de les exacerbacions²⁴. És important conèixer totes aquestes eines per proporcionar la millor atenció farmacèutica als pacients amb asma.

BIBLIOGRAFIA

1. GEMA 5.0. Guía española para el manejo del Asma. Comité Ejecutivo de la GEMA. Madrid: Luzán 5; 2020.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. [consulta 25 de febrer de 2021]; disponible a: www.ginasthma.com.
3. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009; 181(9):E181-90.
4. Vernon MK, Wiklund I, Bell JA, Dale P, Chapman KR. What do we know about asthma triggers? A review of the literature. J Asthma. 2012; 49(10):991-8.
5. Garin N, Garrido G, Crespo A. Actualització en el tractament de l'asma greu en adults. Butlletí d'informació terapèutica. BIT. 2019; 30(7): 40-46.
6. Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 121(4):414-420.
7. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: The role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. Ann Intern Med. 2010; 152(4):232-7.
8. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Normativa SEPAR Espirometría. Arch Bronconeumol. 2013; 49(9):388-401.
9. Gherasim A, Dao A, Bernstein JA. Confounders of severe asthma: Diagnoses to consider when asthma symptoms persist despite optimal therapy. World Allergy Organ J. 2018 Nov 14;11(1):29. doi: 10.1186/s40413-018-0207-2.
10. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J. 2008; 32(3):545-54.
11. Reddel HK, Belousova EG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. Prim Care Respir J. 2008; 17(1):39-45.
12. Qian CJ, Coulombe J, Suissa S, Ernst P. Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83(9):2077-2086.
13. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. Arch Bronconeumol. 2013; 49(SUPPL.1):2-14.
14. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
15. Fitxa tècnica de Xolair® (omalizumab). Novartis Europharm Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
16. Fitxa tècnica de Cinquaero® (reslizumab). Teva Pharmaceuticals Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
17. Fitxa tècnica de Fasenra® (benralizumab). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
18. Fitxa tècnica de Nucala® (mepolizumab). Glaxosmithkline Trading Services Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018.
19. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113(1):59-65.
20. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the asthma control test (ACT). J Asthma. 2007; 44(10):867-72.
21. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López Viña A, et al. Validation of the spanish version of the asthma control questionnaire. Clin Ther. 2008; 30(10):1918-31.
22. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the "Test of the Adherence to Inhalers" (TAI) for Asthma and COPD Patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016; 29(2):142-52.
23. Crespo-Gonzalez C, Fernandez-Llamos F, Rotta I, Correr CJ, Benrimoj SI, Garcia-Cardenas V. Characterization of pharmacists' interventions in asthma management: A systematic review. J Am Pharm Assoc (2003). 2018; 58(2):210-219.
24. Senna G, Caminati M, Bovo C, Canonica GW, Passalacqua G. The role of the pharmacy in the management of bronchial asthma: A literature-based evaluation. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017; 118(2):161-165.

Farmacoterapèutica

Avaluació de l'estat de salut, els patrons de consum i els beneficis subjectius del cànnabis medicinal en una mostra de pacients catalans amb malalties cròniques

Daniel F. Jiménez-Garrido, ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service, Barcelona, Spain.

Genís Oña, ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service, Barcelona, Spain. Universitat Rovira i Virgili, Medical Anthropology Research Center, Department of Anthropology, Philosophy and Social Work, Tarragona, Spain.

Pep Cura, ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service, Barcelona, Spain.

Alícia Parès, ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service, Barcelona, Spain.

Beatriz Aparecida Passos Bismara Paranhos, Department of Clinical and Toxicological Analyses, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sao Paulo University, Sao Paulo, Brazil.

Felipe de Almeida Mendes, Department of Clinical and Toxicological Analyses, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sao Paulo University, Sao Paulo, Brazil.

Mauricio Yonamine, Department of Clinical and Toxicological Analyses, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sao Paulo University, Sao Paulo, Brazil.

Rafael G. dos Santos, ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service, Barcelona, Spain. Department of Neurosciences and Behavior, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil. National Institute for Translational Medicine (INCT-TM), CNPq, Brazil.

Jaime E.C. Hallak, Department of Neurosciences and Behavior, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil. National Institute for Translational Medicine (INCT-TM), CNPq, Brazil.

Miguel Àngel Alcázar-Córcoles, Department of Biological & Health Psychology, School of Psychology, Madrid Autonomous University, Madrid, Spain.

José Carlos Bouso, ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service, Barcelona, Spain.

Paraules clau: Cànnabis; salut; malalties cròniques; epidemiologia.

INTRODUCCIÓ

Les moltes propietats mèdiques del cànnabis es deuen a l'acció que exerceixen els compostos actius sobre el sistema endocannabinoide¹. A dia d'avui hi ha identificats més de 100 fitocannabinoides amb el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) (principal compost psicotròpic) i el cannabidiol (CBD) com els dos més ben caracteritzats. Els fitocannabinoides actuen principalment sobre els receptors cannabinoides CB1 i CB2². Els preparats obtinguts per extracció que conserven tots els cannabinoides, terpens, flavonoides i altres compostos de la planta, a vegades s'han demostrat més segurs i eficaços pels efectes d'interacció entre aquests compostos³.

L'Observatori Espanyol de Cànnabis Medicinal calcula que a Espanya hi ha unes 120.000 persones que utilitzen el cànnabis amb finalitats terapèutiques⁴. A més, hi ha dues associacions de pacients [‘Dues Emocions’ i la ‘Unió de Pacients per la Regulació del Cànnabis’ (UPRG)] que promouen el cànnabis per raons mèdiques. Aquestes persones tenen els mateixos riscos legals que els usuaris recreatius a part del fet que la falta de control de qualitat dels productes que aconse-

gueixen al mercat no regulat fa augmentar els perills sobre la seva salut. Tenim també els anomenats clubs socials de cànnabis (CSC) que se situen en una zona legal grisa en què molts pacients adquireixen productes de cànnabis. Alguns d'aquests CSC distribueixen el cànnabis a un preu reduït als socis terapèutics i fins i tot alguns compten amb professionals sanitaris que els assessoren. Una altra font d'assessorament són les farmàcies comunitàries a les quals cada vegada més pacients recorren per demanar consell de confiança de l'ús de cànnabis, tal com vam comprovar a la III Jornada Cannabimed, feta al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (COFB)⁵.

En el nostre país només hi ha dos estudis basats en enquestes que es van realitzar fa 10 anys i que analitzen els usos de cànnabis que feien els pacients amb finalitats d'automedicació. El primer⁶, que recull dades de 130 pacients, diu que les principals malalties associades a l'ús terapèutic del cànnabis eren el càncer de mama (un 52,3%), l'esclerosi múltiple (un 9,2%), el VIH/SIDA (un 9,2%), la fibromiàlgia (un 7,7%) i altres afeccions com el dolor no oncològic (un 13,1%). L'altre estudi gira a l'entorn de les entrevistes telefòniques

mantingudes amb pacients que havien trucat al Servei de Farmacologia de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona per demanar informació de l'ús mèdic del cànnabis, principalment dones amb neoplàsties i en nombre menor amb esclerosi múltiple. De les 30 persones entrevistades, 19 van referir resultats beneficiosos després de consumir cànnabis i 11 no beneficiosos⁷. Estudis en poblacions d'altres països donen resultats semblants^{8,9}, mencionant també la reducció o fins i tot l'eliminació dels fàrmacs de prescripció després d'haver iniciat cànnabis, principalment d'analgèsics, ansiolítics i antidepressius^{10,11}. També s'ha comprovat que el cànnabis utilitzat amb finalitats terapèutiques no va associat als problemes neuropsicològics descrits en el cas dels usuaris recreatius¹².

L'International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service (ICEERS) és una fundació sense ànim de lucre, declarada d'utilitat pública i amb estatus consultiu a l'Economic and Social Council (ECOSOC) de l'Organització de les Nacions Unides (ONU). Amb seu a Barcelona, treballa en la intersecció existent entre recerca científica, polítiques públiques i drets humans quant a l'ús tradicional de plantes psicoactives, incloent el cànnabis. El seu objectiu és treballar per la construcció de ponts entre les institucions públiques i la societat civil que garanteixin un ús més segur i respectuós d'aquestes plantes. Aquest estudi descriu la realitat sociosanitària d'una mostra catalana d'usuaris terapèutics de cànnabis amb malalties cròniques, amb l'objectiu que el farmacèutic professional i altres sanitaris puguin saber amb detall com funciona aquesta pràctica.

MATERIALS I MÈTODES

PACIENTS

Estudi transversal descriptiu. El reclutament de participants es va fer mitjançant diferents associacions de pacients que consumeixen cànnabis i entre clubs de cànnabis on vam deixar fulls informatius de l'estudi amb el contacte de la nostra organització (Fundació ICEERS). La Fundació ICEERS col·labora activament amb el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya en aspectes formatius i de recerca en relació amb el fenomen dels CSC.

La recollida de dades va ser presencial a partir d'entrevistes personals amb cada pacient.

EINES I PROCEDIMENT

Vam dissenyar una entrevista semiestructurada de 27 ítems agrupats en quatre categories: informació sociodemogràfica, indicadors de salut de l'*Enquesta de salut de Catalunya* (ESCA)¹³ i l'escala General Health Questionnaire-12 (GHQ-12)¹⁴, ús de cànnabis i, finalment, un qüestionari de salut retrospectiu referit als ítems de salut general subjectiva, benestar mental, ús dels serveis d'urgències o hospitalitzacions i la substitució total o parcial d'algun medicament com si la resposta fos de feia 12 mesos, abans de començar a utilitzar cànnabis.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

Descriptiva de les variables de l'estudi. Posteriorment, vam comparar les variables de salut en aquell moment i les retrospectives entre els subjectes que no consumeixen cànnabis prèviament al diagnòstic. Vam fer una *t* d'Student de mesures aparellades, amb la *d* de Cohen com a mesura de la potència de l'efecte. L'anàlisi de les dades la vam fer mitjançant el programari estadístic IBM SPSS Statistics 23.0.

Aquest estudi va ser autoritzat pel Comitè d'Ètica de la Recerca de la Universitat Autònoma de Madrid.

RESULTATS

Nombre de participants 52 (un 38% dones). Veure la taula 1 amb un resum de les variables sociodemogràfiques.

Taula 1. Dades sociodemogràfiques de la mostra

	n	%
Sexe		
Masculí	33	62%
Femení	19	38%
Edat		
<25	0	0%
25-35	9	17.3%
35-45	22	42.3%
45-55	12	23%
55-65	8	15.3%
>65	1	1.9%
Nivell d'educació		
Primària	6	12%
Secundària	7	15%
Batxillerat / FP	14	27%
Universitat	8	17%
Situació laboral		
En actiu	20	40%
Sense feina en aquell moment	5	10%
Discapacitat	21	41%
Pensionista	4	9%

La percepció de la salut general subjectiva va ser predominantment bona (35%). Si dividim les dades per gènere, el 65,6% dels homes de la mostra defineixen el seu nivell subjectiu de salut com a positiu, mentre que només ho fa el 35% de dones. El 78% dels participants van dir que dormien 6 o més hores cada dia. La mitjana de l'índex de massa corporal (IMC) dels participants era de 24,19 (DT= 4,90).

Quant a les patologies cròniques, vam constatar fibromiàlgia en un 19% dels casos, seguida de la malaltia de Crohn (un 15%) i osteopaties (un 12%). Un percentatge elevat de la mostra (un 44%) no prenia medicació en el moment de l'enquesta, mentre que el 17% va dir que habitualment recorria a sedants-ansiolítics, el 8% a analgèsics opioïdes, el 12% a analgèsics no opioïdes/antiinflamatoris i un 8% a altra medicació. Taula 2.

Vam observar que un 54% de la mostra (28 persones) estava molt limitada vitalment, però, en canvi, un 28,8% (15 persones) no necessitava ajuda per fer les activitats quotidianes, mentre que un 17,3% (9 per-

sones) necessitava ajuda regularment. L'escala de benestar mental de l'ESCA va obtenir una puntuació mitjana de 54,03 punts (DT= 9,60), sobre una puntuació màxima de 70. En l'escala de suport social vam registrar una puntuació mitjana de 42,7 punts (DT= 11,52) en una puntuació màxima de 55. La mitjana d'ús dels serveis d'atenció sanitària en l'últim any va ser de 7,6 visites mèdiques programades, 0,5 visites a urgències i 0,3 hospitalitzacions. El qüestionari GHQ-12 va ser completat per 33 participants i va obtenir una puntuació mitjana de 9,9 punts.

La mitjana d'edat d'iniciació al consum habitual de cànnabis va ser de 27,7 anys (DT= 14,32), mentre que la mitjana d'anys de consum era de 15,8 (DT= 11,97). La quantitat de consum diari de cànnabis era de 2,29 grams (DT= 3,37) amb una despesa mensual de 89,57€ (DT= 132,71). Quant a les formes d'administració, la fumada era la més predominant (73%). La vaporització la van citar un 34,6% dels subjectes, l'ús de tintures i olis de cànnabis un 32,7%, la ingesta d'aliments amb cànnabis un 17,30% i l'ús de cremes i ungüents un 3,8% de la mostra.

Els símptomes pels quals els subjectes van recórrer al cànnabis van ser ansietat en un 42,3% de casos, dolor un 59,6%, insomni un 40,4%, tensió muscular un 15,4%, nàusees un 13,46% i psoriasi un 11,5%. Únicament el 30,8% dels subjectes van rebre assessoria especialitzada dels usos, formes de consum o contraindicacions del cànnabis. Aproximadament un terç de la mostra (un 32,7%) no havia tingut mai contacte amb el cànnabis abans de començar a consumir-ne.

El qüestionari de salut retrospectiu el vam passar únicament als subjectes (17; un 32,7%) que havien recorregut al cànnabis un cop que la malaltia ja havia començat. La puntuació de l'escala de benestar mental per a aquest subgrup en el període previ a l'inici del consum va ser de 34,5 punts (DT= 16,1), comparat als 56,7 (DT= 10,3) punts observats en la recollida de dades de l'estudi. Quant a la salut subjectiva en aquell període, els participants van informar d'haver tingut una mala salut (un 53%). En aquell moment,

Taula 2. Indicadors de salut obtinguts

	n	%
Percepció de salut		
Excel·lent	1	4%
Molt bona	7	15%
Bona	18	35%
Dolenta	12	23%
Molt dolenta	12	23%
Patologies		
Fibromiàlgia	9	19%
Malaltia de Crohn	7	15%
Osteopaties	6	12%
Dolor neuropàtic	5	11%
Epilèpsia	3	6%
Trastorns mentals	3	6%
Fatiga crònica	2	4%
Hipotiroidisme	2	4%
Altres	12	23%
Medicaments utilitzats		
Sedants/ansiolítics	8%	17%
Analgèsics opioïdes	4	8%
Analgèsics no opioïdes/ antiinflamatoris	6	12%
Altres	4	8%
Cap medicament	22	44%
Limitació física		
Limitació no greu	10	21%
Limitació greu	28	54%
Sense limitació	13	25%
	Media	DT
Benestar psicològic	54	9,60
Suport social	42,7	11,5
GHQ-12	9,9	6,18

DT= Desviació típica; GHQ-12= 12 ítems-General Health Questionnaire.

9 subjectes (un 52,9%) van afirmar tenir un estat de salut acceptable, tres (un 17,6%) passable i cinc (un 29,5%) dolent. La majoria de la mostra (un 88,2%) va assegurar haver reduït o fins i tot eliminat alguns dels medicaments que consumien i haver-los substituït per l'ús del cànnabis. Els fàrmacs opiacis van conformar el grup més ampli de fàrmacs substituït totalment o parcialment amb un 24% del total. Van seguir els anti-inflamatoris no esteroïdals (un 19%), els medicaments antidepressius (un 19%), els ansiolítics (un 14%), els antiepilèptics (un 10%) i altres (un 14%).

Vam registrar una mitjana d'assistència als serveis d'urgències de 4,37 (DT= 8,17) vegades en els 12 mesos abans de començar a consumir cànnabis. En el cas de les hospitalitzacions, vam obtenir una mitjana de 0,68 (DT= 1,99) hospitalitzacions en el mateix període. En el moment actual, els mateixos pacients porten acumulada una mitjana d'assistència als serveis d'urgències d'1,11 vegades (DT= 1,90) i 0,47 hospitalitzacions (DT= 0,79) en els últims 12 mesos.

Quan vam comparar els resultats retrospectius amb els obtinguts en aquell moment, vam observar tendència a la millora del benestar mental [$t(27)=-4,76$, $p<.001$; $d= 1.63$] i de la salut general subjectiva [$t(27)=2.48$, $p= .01$; $d= 0.86$]. També vam observar una tendència cap a un menor nombre de visites a urgències i hospitalitzacions (4,37 vs 1,11 i 0,68 vs 0,47, respectivament).

DISCUSSIÓ

Aquest estudi avalua l'estat de salut i els patrons de consum de cànnabis d'una mostra de 52 usuaris terapèutics de Catalunya als quals hem entrevistat presencialment utilitzant tant indicadors extrets de l'ESCA com indicadors propis elaborats pel nostre grup.

Un 53% dels subjectes de la mostra va opinar que la seva salut subjectiva era positiva (excel·lent, molt bona o bona) en comparació a un 80% de la població general catalana¹⁴. Hi ha una gran diferència de qualificació per sexes. En la nostra mostra, un 65,6% (homes) i un 35% (dones), respectivament, van qualificar el seu estat de salut com a positiu, mentre que en població general són el 81,6% d'homes i el 73,2% de

dones. Malgrat la dificultat que representa establir extrapolacions, és possible que aquesta diferència entre homes i dones sigui el reflex d'una situació molt més complexa de les segones ja que després de rebre un diagnòstic de malaltia crònica havien decidit consumir cànnabis, una substància altament estigmatitzada per la societat i més en el cas de les dones¹⁵.

El 75% de la mostra va apuntar algun tipus de limitació a l'hora de fer tasques quotidianes. Aquest percentatge és molt elevat si tenim en compte que en la població general no passa del 14% en més grans de 15 anys¹³. De manera similar, la puntuació obtinguda en el qüestionari GHQ-12 va ser de 9,9 quan el punt de tall per considerar la presència d'algun trastorn psicològic se situa en >4 ¹⁶.

Una dada molt interessant és l'absència de medicacions de prescripció en un 44% de la mostra i la baixa incidència d'ús de sedants/ansiolítics (17%) i d'analgèsics no opiacis (12%) i opiacis (8%), atès el grau de limitació de la mostra. Països amb programes de cànnabis medicinal també han constatat una reducció de l'ús de fàrmacs a partir de l'ús de cànnabis¹⁷⁻¹⁹. Aquest fet va acompanyat de millores en la qualitat de vida, circumstància que representa un fenomen positiu no solament en termes de salut individual, sinó de salut pública i de benefici quant a la despesa sanitària. De fet, en el cas dels Estats Units, després de l'aplicació de programes de cànnabis medicinal en 17 estats, van calcular un estalvi de més de 165 milions de dòlars en medicaments convencionals¹⁹.

Pel que fa als patrons de consum de cànnabis, la nostra mostra utilitza 2,29 grams de mitjana, una quantitat lleugerament per sota de la mitjana utilitzada en altres països europeus²⁰. A Holanda, on hi ha implantat un programa de cànnabis medicinal des del 2003, la mitjana de consum és de 0,7g diaris²⁰. Aquesta dada pot indicar que les quantitats que consumeixen els pacients no depenen únicament de les seves necessitats mèdiques, sinó també de les polítiques públiques amb relació al cànnabis medicinal, criteri que afavoreix un assessorament adequat.

El cànnabis fumat va ser la principal via de consum (73%). Aquesta alta prevalença es pot deure al fet que un 67,3% de la mostra ja era usuària abans de començar a consumir amb finalitats terapèutiques. També hi pot influir el fet que gairebé el 70% de la mostra mai no hagués rebut assessorament. Encara que no hi ha estudis de llarg termini dels efectes de la via vaporitzada, aquesta sembla la més segura des del punt de vista dels riscos pulmonars, per tant un assessorament adequat hauria de fomentar aquesta via juntament amb l'oral, amb olis i extractes.

Finalment, la submostra que no era consumidora de cànnabis abans de tenir la malaltia (32,7%), va experimentar una clara millora de la salut general i en l'escala del benestar psicològic. Més enllà d'aportar possibles dades de millora amb el temps, aquestes dades demostren el benefici subjectiu que han obtingut aquests pacients des que van començar a consumir cànnabis.

Les limitacions d'aquest estudi són, en primer lloc, que la mostra utilitzada és petita i no permet fer

grans extrapolacions a la població de pacients que utilitzen cànnabis medicinal. No obstant això, donada l'escassetat d'estudis d'aquest tipus i el fet que les entrevistes fossin presencials i no en línia, atorguen més rellevància a les dades per planificar estudis futurs. En segon lloc, al tractar-se d'un estudi epidemiològic, hi ha diferències notables entre els tipus de cànnabis utilitzat, la via d'administració i per descomptat els diferents símptomes i la gravetat, és per aquest motiu que els resultats s'han d'interpretar amb cautela.

CONCLUSIONS

Hi ha una varietat àmplia de pacients que consumeixen cànnabis per pal·liar alguns símptomes de malalties cròniques, principalment relacionades amb la inflamació i el dolor. Després de començar el consum de cànnabis, els pacients abandonen alguns medicaments de prescripció i les visites a urgències o les hospitalitzacions minven, circumstàncies que poden redundar en una millora de la qualitat de vida i en un important estalvi per als sistemes públics de salut.

BIBLIOGRAFIA

1. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical use of cannabinoids. *Drugs*. 2018; 78(16):1665-703.
2. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; 36(5): 277-296.
3. Ona G, Bouso JC. Interacciones entre compuestos del cannabis: Más allá del "efecto séquito". *Revista VetCann*. 2020; 2.
4. Doménico C. 2019. El humo de la marihuana llega al Congreso. *Diario Sur*. <https://www.diariosur.es/sociedad/humo-marihuana-congreso-20190210104651-ntcr.html>
5. COFB. CANNABMED 2020: Reivindicant la regularització del cànnabis medicinal. Blog COFB 2020. Disponible a: <https://blog.cofb.cat/cannabmed-2020-reivindicant-regularitzacio-cannabis-medicinal/>
6. Borrás R, Modamio P, Lastra CF, Marino EL. Medicinal use of cannabis in Spain. *Altern Ther Health Med*. 2011; 17(5): 52-54.
7. Duran M, de Las Heras MJ, Laporte JR, et al. Uso terapéutico del cannabis: resultados de una entrevista prospectiva en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124(2): 76-77.
8. Bonn-Miller MO, Boden MT, Bucossi MM, Babson KA. Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpfulness among medical cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2014; 40(1): 23-30.
9. Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, et al. Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. *Int J Drug Policy*. 2013; 24(6): 511-6.
10. Corroon JM Jr, Mischley LK, Sexton M. Cannabis as a substitute for prescription drugs - a cross-sectional study. *J Pain Res*. 2017; 10: 989-98.
11. Bouso JC, Jiménez-Garrido D, Ona G, Woźnica D, Dos Santos RG, Hallak JEC, Paranhos BAPB, de Almeida Mendes F, Yonamine M, Alcázar-Córcoles MÁ, Farré M. Quality of Life, Mental Health, Personality and Patterns of Use in Self-Medicated Cannabis Users with Chronic Diseases: A 12-Month Longitudinal Study. *Phytother Res* 2020; 34(7): 1670-1677.
12. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, et al. Splendor in the grass? A pilot study assessing the impact of medical marijuana on executive function. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 355.
13. Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA). Disponible a: http://salut-web.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca//
14. Goldberg DP. The detection of psychiatric illness by questionnaire. London: Oxford University Press; 1972. 156 p.
15. Vasconcelos SC, Oliveira A, Silva MA, et al. Bioethical analysis to the therapeutic use of Cannabis: Integrative review. *Nurs Ethics* 2017; 26: 96-104.
16. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychological Med*. 1997; 27: 191-7.
17. Romero-Sandoval EA, Fincham JE, Kolano AL, et al. Cannabis for chronic pain: challenges and considerations. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(6): 651-62.
18. Bachhuber M, Arnsten JH, Wurm G. Use of cannabis to relieve pain and promote sleep by customers at an adult use dispensary. *J Psychoactive Drugs*. 2019. doi: 10.1080/02791072.2019.1626953.
19. Reinman C, Nunberg H, Lanthier F, Heddleston T. Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California assessment clinics. *J Psychoactive Drugs*. 2011; 43: 128-35.
20. de Hoop B, Heerdink ER, Hazekamp A. Medicinal cannabis on prescription in The Netherlands: Statistics for 2003-2016. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018; 3: 54-5.

Farmacoterapèutica

Anomenem biosimilar al genèric del biològic o són coses diferents?

Maria Margalida Mestre Ribot, resident farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona.

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

Paraules clau: Biosimilar; genèric; biològic.

INTRODUCCIÓ

Els medicaments biològics comprenen insulines, vacunes, hemoderivats i medicaments biotecnològics com els anticossos monoclonals. Els darrers anys, els períodes de protecció de la patent d'alguns d'aquest medicaments han començat a caducar i s'han introduït en el mercat els primers biosimilars. Conceptualment, un medicament biosimilar seria un anàleg d'un medicament genèric tradicional. Tot i això, per la naturalesa dels medicaments biològics resulta impossible reproduir exactament la molècula original i per tant hem de tractar-los com una entitat diferenciada.

Avui en dia, els medicaments biològics representen una part important de la despesa farmacèutica i l'ús dels biosimilars és una oportunitat per fer-la disminuir. L'estalvi aproximat d'un biosimilar comparat al del medicament original és d'un 25-30%, percentatge que permet rebaixar el preu de finançament i afavoreix l'accés a més tractaments disponibles. A més, la introducció de biosimilars promou la inversió en investigació de molècules noves a la indústria i fomenta la potenciació de l'ús^{1,2}.

Han passat quinze anys des de la comercialització dels primers biosimilars a Europa, molts han entrat en la pràctica clínica habitual dels hospitals i han deixat sense efecte moltes de les preocupacions inicials sobre la seguretat. Tot i això, a dia d'avui encara hi ha algunes qüestions que generen debat com per exemple les possibles reaccions immunològiques que provenen de les diferències estructurals entre el medicament biosimilar i el de referència³. A més, en els últims anys han entrat al mercat els biosimilars que prescriu l'atenció primària i dispensen les oficines de farmàcia comunitàries. El primer va ser la insulina glargina Abasaglar®, el 2016, seguit de diverses enoxaparines, el 2018, i la més tardana, la teriparatida, el 2019. A més, ja tenen aprovació

de l'EMA les insulines aspart i lispro i s'espera que en poc temps estiguin disponibles al mercat. Per tant, davant de la comercialització progressiva de més biosimilars, és necessari aclarir què són, si són eficaços i segurs o no en totes les indicacions, si cal utilitzar-los al principi del tractament, si són intercanviables amb el seu medicament de referència i també el paper del farmacèutic⁴.

QUÈ ÉS UN BIOSIMILAR?

Habitualment, els medicaments biològics són proteïnes produïdes a partir d'organismes vius l'activitat i la seguretat dels quals no depenen només de la seqüència d'aminoàcids, sinó també de l'estructura terciària de la proteïna⁵. Un medicament biosimilar és un medicament biològic equivalent en qualitat, eficàcia i seguretat a un medicament biològic original anomenat producte de referència⁶. D'altra banda, els medicaments de síntesi química són molècules amb una estructura química definida i els genèrics corresponents tenen la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius i la mateixa forma farmacèutica (1). Per tant, a diferència dels medicaments genèrics, els biosimilars poden presentar petites variacions en l'estructura amb relació al seu producte de referència. Aquestes diferències són el resultat de les modificacions introduïdes en el procés de producció o fins i tot a simples canvis ambientals. De fet, és característic dels medicaments biològics que presentin petites diferències fins i tot entre lots del mateix producte (5).

AUTORITZACIÓ D'UN MEDICAMENT BIOSIMILAR

A part de les diferències que hi ha entre diferents molècules d'un medicament biològic inherents a la seva pròpia naturalesa, quan acaba el període de protecció de la patent allò que tenim és la molècula final però no sabem com s'ha generat. A més, per norma, resulta impossible

produir una molècula idèntica si no seguim exactament el mateix procés de producció. Per aquesta raó, per obtenir els biosimilars fem servir un procés adaptatiu anomenat “*tailoring, fitting, comparison and confirmation*”⁵ que consta d’una primera part d’anàlisi estructural, fisicoquímica i biològica de la molècula, seguit d’assaigs *in vitro* per caracteritzar l’activitat i, finalment, assaigs *in vivo* de farmacocinètica (PK), farmacodinàmica (PD), eficàcia i seguretat. Tot plegat vol dir que per obtenir l’autorització de l’EMA hem de sotmetre el medicament biosimilar nou a una comparativa exhaustiva amb el medicament de referència corresponent^{5,6}.

Els estudis han de demostrar que la seqüència d’aminoàcids és idèntica a la del producte de referència i també ho és la superestructura, la puresa i l’activitat biològica. Tot i així, es permeten diferències en la glicosilació i en el contingut de determinades impureses del mateix procés de producció un cop demostrat que no comporten canvis clínicament rellevants. Es requereixen dades comparatives del potencial immunogen dels productes i poden ser necessaris estudis post autorització atès que la incidència de les reaccions immunològiques és baixa^{5,6}.

Com a requisit per obtenir l’aprovació, el medicament biosimilar i el de referència han de presentar la mateixa posologia i una via d’administració idèntica. Determinades diferències estan permeses si no afecten ni la seguretat ni l’eficàcia, per exemple, diferències en la formulació, en la presentació i en el sistema d’administració⁶.

SEGURETAT

Les reaccions immunològiques són un dels principals efectes adversos lligats a l’ús dels medicaments biològics, siguin biosimilars o no. La producció d’anticossos en contra del mateix medicament biològic pot provocar reaccions d’al·lèrgia, anafilaxi, la malaltia del sèrum o la pèrdua d’eficàcia⁴. S’ha informat de casos de reaccions immunològiques greus relacionades amb canvis en el procés de producció com ara el cas de l’aplàsia de cèl·lules de la sèrie vermella després de l’administració de diferents lots d’una eritropoetina-alfa^{5,7,8}. Per respondre a aquesta problemàtica, en cas que la indústria farmacèutica vegi necessari modificar un procés de producció d’un medicament biològic, cal que faci estudis que comparin la nova molècula amb la que s’obtenia en el procés de producció previ. Aquesta situació

és anàloga a la d’un medicament biosimilar quan el comparem al de referència. Per tant, cal remarcar que l’aparició de reaccions immunològiques és inherent al medicament biològic per si mateix. Els estudis pertinents de identitat, PK/PD, d’eficàcia i de seguretat en garanteix l’ús^{5,8}.

Una de les principals preocupacions plantejades és si el potencial immunogen dels medicaments biosimilars és superior al dels biològics originals, ja que en alguns casos han generat més anticossos contra aquestes preparacions que contra les de referència³. Tot i això, la incidència de les reaccions immunològiques és tan baixa que resulta impossible fer assaigs clínics amb prou potència per determinar si els biosimilars tenen o no més tendència a generar anticossos. En conseqüència, l’EMA —d’acord amb la Directriu 2001/83/EC (article 10⁴)— ha elaborat unes guies més estrictes per aprovar biosimilars per descartar aquests efectes adversos per als quals poden caldre estudis post-autorització en què la farmacovigilància té un paper molt important ja que és l’única manera de tenir informació en condicions reals d’utilització^{3,8,9}. En cas que es produeixi un efecte advers lligat a un medicament biològic (sigui biosimilar o no) s’ha de notificar i cal indicar la marca, la presentació i el número de lot¹⁰.

POLÍTICA D’INTERCANVI

I EXTRAPOLACIÓ D’INDICACIONS

Avui en dia, la regulació comercial dels medicaments biosimilars és diferent segons el país. Mentre a Europa el primer biosimilar es va comercialitzar el 2006, als Estats Units no va ser fins al 2016. La política d’intercanvi terapèutic és diferent si la dicta l’FDA o l’EMA. Als Estats Units, l’FDA pot categoritzar els medicaments biosimilars com a substituïbles pel farmacèutic si bé de moment no n’hi ha cap que ho sigui. La informació sobre els medicaments biològics i els biosimilars corresponents està recollida en el Purple Book, que diu si són substituïbles o no⁴. Per altra banda, a escala europea l’EMA es limita a establir quins estudis requereix l’autorització dels biosimilars i reserva la decisió de permetre l’intercanvi terapèutic a cada un dels estats membres^{4,5}. Amés, l’EMA ofereix informació sobre l’avaluació científica que fan pels seus comitès científics que es podrien utilitzar per justificar les decisions d’intercanvi i extrapolació d’indicacions⁹.

A Espanya, d’acord amb l’Ordre SCO/2874/2007, els

Medicaments biosimilars comercialitzats a Espanya amb ús restringit a l'àmbit hospitalari (H)

Medicament biosimilar			Medicament de referència		
Principi actiu	Nom comercial	Laboratori	Indicacions terapèutiques	Nom comercial	Laboratori
Adalimumab	Amgevita®	Amgen Europe B.V.	Artritis reumatoide	Humira®	Abbvie Deutschland GMBH & CO. KG
	Hulio®	Mylan, S.A.S.	Artritis idiopàtica juvenil		
	Hyrimoz®	Sandoz GMBH	Espondiloartritis axial		
	Idacio®	Fresenius Kabi Deutschland GMBH	Artritis psoriàsica		
Bevacizumab	Imraldi®	Samsung Bioepis NL B.V.	Psoriasi	Avastin®	Roche Registration GMBH
	Aybintio®	Samsung Bioepis NL B.V.	Hidradenitis supurativa		
	Mvasi®	Amgen Technology (Ireland) Ulimited Company	Malaltia de Crohn		
	Zirabev®	Pfizer Europe MA EEIG	Colitis ulcerosa		
Epoetina alfa	Binocrit®	Sandoz GMBH	Uveïtis	Eprex® (epoetina alfa)	Janssen-Cilag, S.A.
Epoetina zeta	Retacrit®	Pfizer Europe MA EEIG	Càncer de còlon o recte		
Etanercept	Benepali®	Samsung Bioepis NL B.V.	Càncer de mama		
	Erelzi®	Sandoz GMBH	Càncer de pulmó		
			Càncer de cèl·lules renals	Enbrel®	Pfizer Europe MA EEIG
Filgrastim	Accofil®	Accord Healthcare, S.L.U.	Càncer d'ovari		
	Nivestim®	Pfizer Europe MA EEIG	Càncer de cèrvix		
	Zarzio®	Sandoz GMBH	Anèmia simptomàtica	Neupogen®	Amgen Europe B.V.
Folitropina alfa	Bemfola®	Gedeon Richter PLC.	Artritis reumatoide		
	Ovaleap®	Theramex Ireland Limited	Artritis idiopàtica juvenil		
Infliximab			Espondiloartritis axial	Remicade®	Janssen Biologics B.V.
	Flixabi®	Samsung Bioepis NL B.V.	Artritis psoriàsica		
	Inflectra®	Pfizer Europe MA EEIG	Psoriasi en plaques		
	Remsima®	Celltrion Healthcare Hungary KFT.	Neutropènia	Neulasta®	Amgen Europe B.V.
Pegfilgrastim	Zessly®	Sandoz GMBH	Artritis psoriàsica		
	Pelgraz®	Accord Healthcare, S.L.U.	Psoriasi		
	Pelmeg®	Mundipharma Corporation (Ireland) Limited	Mobilització de cèl·lules progenitores de sang perifèrica		
Rituximab	Ziextenzo®	Sandoz GMBH	Anovulació	Gonal F®	Merck Europe B.V.
	Rixathon®	Sandoz GMBH	Hipogonadisme		
	Ruxience®	Pfizer Europe MA EEIG	Hipogonadotrop		
Somatropina	Truxima®	Celltrion Healthcare Hungary KFT.	Artritis reumatoide	Mabthera®	Roche Registration GMBH
			Colitis ulcerosa		
			Espondilitis anquilosant		
Trastuzumab			Artritis psoriàsica		
			Psoriasi	Herceptin®	Roche Registration GMBH
			Neutropènia febril		
			Limfoma no-Hodgkin		
			Leucèmia limfàtica crònica	Genotropin®/Genotonorm®	Pfizer S.L.
			Artritis reumatoide		
			Granulomatosi amb poliangiètis.		
			Pèmfig vulgar.		
Trastuzumab			Alteracions del creixement	Herceptin®	Roche Registration GMBH
			Dèficits d'hormona del creixement		
			Càncer de mama		
			Càncer gàstric		
				Lantus®	Sanofi Aventis Deutschland GMBH

Medicaments biosimilars comercialitzats a Espanya de dispensació en oficina de farmàcia

Medicament biosimilar			Medicament de referència		
Principi actiu	Nom comercial	Laboratori	Indicacions terapèutiques	Nom comercial	Laboratori
Enoxaparina sòdica	Enoxaparina Rovi®	Laboratorios Farmaceuticos Rovi, S.A.	Profilaxi de malaltia tromboembòlica venosa	Clexane®	Sanofi Aventis, S.A.
	Inhixa®	Techdow Pharma Netherlands B.V.	Tractament de trombosi venosa profunda i embolisme pulmonar		
	Hepaxane®	Chemi S.P.A	Prevenió formació coàguls durant l'hemodiàlisi		
Insulina glargina			Síndrome coronària aguda	Forsteo®	Eli Lilly Nederland B.V.
Teriparatida	Abasaglar®	Eli Lilly Nederland B.V.	Diabetis mellitus	Lantus®	Sanofi Aventis Deutschland GMBH
	Semglee®	Mylan, S.A.S.			
	Movymia®	Stada Arzneimittel AG	Osteoporosi		
	Terrosa®	Gedeon Richter PLC.			

medicaments biològics estan classificats com a medicaments no substituïbles pel farmacèutic i la decisió de començar un tractament amb un biosimilar o fer l'intercanvi en un tractament ja iniciat recau en el metge prescriptor, consensuada amb el pacient. Actualment, els hospitals i l'atenció primària fan accions per promoure l'ús dels biosimilars: els inclouen en les guies farmacoterapèutiques, fan el seguiment de la prescripció i també fan una labor informativa i formativa a la resta de professionals per afavorir-ne la prescripció. La taula 1 recull els medicaments biosimilars comercialitzats avui a Espanya.

Un altre punt de debat és la possibilitat d'extrapolar indicacions. És a dir, els biosimilars es poden aprovar per a totes les indicacions del medicament de referència encara que els estudis clínics comparatius no s'hagin fet per a les dites indicacions en concret. Cal aclarir que aquesta extrapolació és possible, però no és automàtica. El mecanisme d'acció ha d'estar totalment definit i s'ha de fer una avaluació individualitzada de cada cas per si requereix més estudis clínics que l'avalin⁴.

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

Malgrat les reticències inicials a l'ús de biosimilars pel immunogen potencial, l'opinió dels experts coincideix a dir que el benefici econòmic permetrà l'accés de més pacients a aquestes noves teràpies alhora que sospesa el mínim risc teòric associat⁸. Cal aclarir que en tot moment parlem de medicaments biosimilars a Europa —amb les exigències de l'EMA en termes de qualitat, eficàcia i se-

guretat— on fins a dia d'avui, n'hi ha més de cinquanta aprovats, no se n'ha retirat cap ni se n'ha suspès la comercialització per motius d'eficàcia o seguretat⁹.

Per tant, els biosimilars resulten útils no només per començar tractaments nous sinó per fer l'intercanvi en aquells ja començats. Tot i això, per tractar-se d'una introducció recent en el mercat i a la consegüent possibilitat de generar reaccions immunològiques pel simple fet de ser medicaments biològics, també es recomana fer un seguiment clínic de tots aquells pacients que prenguin els medicaments biosimilars de nova aprovació i que se'n reforci la farmacovigilància¹⁰.

En resum, de moment no està permesa la substitució directa del farmacèutic. Ara bé, sobre aquest recauen les tasques pertinents de farmacovigilància per garantir la traçabilitat del medicament, la informació i l'educació terapèutica al pacient del tractament nou i la formació a altres professionals sanitaris en la matèria. També, en l'àmbit hospitalari, el farmacèutic participa en les comissions de farmàcia i terapèutica i pot fer actuacions que afavoreixin la inclusió d'aquests fàrmacs a les guies de l'hospital. Cal remarcar que l'ús dels biosimilars en el marc regulador europeu és una alternativa eficaç i segura que permet garantir la sostenibilitat del sistema sanitari, atendre més pacients i incentivar la investigació de la indústria. Per tant, la formació resulta essencial per esvair dubtes sobre la seguretat dels biosimilars, i dirigir els esforços cap a generar un sistema sanitari més sostenible i equitatiu.

BIBLIOGRAFIA

1. Biosim: Medicamentos biosimilares una oportunidad [internet]. Espanya. [Accés: març 2021]. Disponible a: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-una-oportunidad/>
2. AIREF. Evaluación del gasto público 2019. Gasto hospitalario del sistema nacional de salud: Farmacia e inversión en bienes de equipo [internet]. Espanya. [Accés: març 2021]. Disponible a: <https://www.airef.es/wp-content/uploads/2020/10/SANIDAD/PDF-WEB-Gasto-hospitalario-del-SNS.pdf>
3. Soldatov A A, et al. Safety concerns of biosimilar hormone products. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35 (6): 1003-1009.
4. Stevenson, et al. Biosimilars: Practical Considerations for Pharmacists. *Ann Pharmacother.* 2017; 51 (7): 590-602.
5. O'Callaghan J, et al. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75:1- 11.
6. Los Biosimilares en la UE. Información para profesionales sanitarios [internet]. Espanya. [Accés: març 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
7. Schellekens H, et al. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005; 18 (3):473-480.
8. Inotai A, et al. Is there a reason of concern or is just a hype? – A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert opin biol ther.* 2017; 17 (8): 915-926.
9. Guideline on similar biological medicinal products [internet]. [Accés: març 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
10. Buenas prácticas del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. Espanya. [Accés: març 2021]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>
11. Centro de Información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. Espanya. [Accés: febrer 2021]. Disponible a: <https://cima.aemps.es>

Farmacoterapèutica

Impacte de la COVID en les tendències del consum de medicaments per ansietat i depressió a Catalunya. Anàlisi territorial i de gènere.

Neus Carrilero Carrió MSP, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Barcelona, Spain.

Paraules clau: Psicofàrmacs; salut mental; COVID-19; desigualtats en salut; depressió; ansietat.

INTRODUCCIÓ

La primera onada de la pandèmia COVID-19 a Catalunya, el març del 2020, va provocar el confinament total de la població. Aquesta restricció i altres s'han anat succeint el darrer any amb graus de limitació diferents. El temor per nosaltres mateixos, la pèrdua d'un ésser estimat, la inestabilitat econòmica, les restriccions de mobilitat, les dificultats per aconseguir la conciliació familiar, la falta de socialització, la soledat,... són situacions que han afectat tothom sense exclusió^{1,2,3}. Totes han impactat en l'estat de salut de la població (tant la física com la mental) i els efectes encara són inquantificables. Moltes veus alerten d'un increment de la prevalença de trastorns mentals, ansietat, angoixa, problemes d'irritabilitat, d'insomni i altres^{2,3,4,5,6}. Aquest canvi de patró ha estat desigual essent els col·lectius de les dones, dels més joves i de les persones amb més vulnerabilitat econòmica són el més afectats tant aquí com a d'altres països d'Europa^{3,7,8}. De fet, el juny del 2020, l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction alertava d'un principi de tendència creixent tant en la dosificació com en les persones consumidores de medicaments contra l'ansietat i la depressió⁹. La quantificació d'aquest fenomen, però, no s'ha determinat encara en el nostre entorn, essent conscients que la "pandèmia de trastorn mental" com a conseqüència del canvi social que ha produït la pandèmia de COVID-19 està en una fase inicial. Cal dir també que no en sabem l'abast real ja que són molts els casos que o bé no han estat diagnosticats per una dificultat d'accés al sistema sanitari o bé perquè encara no n'han aflorat els efectes. Dades recents de l'accés a l'atenció primària de la regió sanitària de Catalunya Central, del 2020, descriuen un descens generalit-

zat del nombre de visites comparat amb el 2019, també per trastorns mentals¹⁰.

L'objectiu d'aquest estudi és descriure amb dades de consum reals els canvis de tendències i la intensitat de tractament de psicofàrmacs entre 2017 i 2020 segons sexe, edat, índex socioeconòmic i territori. Els resultats permetran conèixer les repercussions tant de les restriccions com dels efectes del "fenomen COVID-19" en la salut mental a Catalunya i destacar les poblacions més afectades.

METODOLOGIA

DISSENY I POBLACIÓ.

Estudi descriptiu de diferents indicadors de consum de psicofàrmacs i càlcul de diferències percentuals entre períodes pre- i post- COVID-19. Paral·lelament, hem fet una anàlisi de regressió de tipus *Joint* per detectar canvis en les tendències d'intensitat de tractament de psicofàrmacs per comarques. La població d'estudi ha estat totes les persones incloses en el registre d'assegurats del Servei Català de la Salut (7.653.845 persones el 2020).

FONTS D'INFORMACIÓ

La població de referència l'hem obtingut del Registre Central d'Assegurats del CatSalut (RCA) que és un fitxer automatitzat que inclou les dades personals del Servei Català de la Salut (CatSalut) per gestionar la targeta sanitària individual. Aquest registre permet la identificació única dels assegurats al CatSalut i conté les dades sociodemogràfiques bàsiques de la població entre altres l'edat, el sexe i el lloc de residència.

El registre de la recepta electrònica és una base de dades administrativa que conté les dades corresponents als fàrmacs prescrits i facturats pel sistema sanitari públic en to-

Taula 1. Persones consumidores de psicofàrmacs i increment (%) segons sexe i índex socioeconòmic territorial per gran grup de fàrmacs i per any, Catalunya.

	Homes							Dones						
	N (%)				Δ% increment			N (%)				Δ% increment		
	2017	2018	2019	2020	2017-18	2018-19	2019-20	2017	2018	2019	2020	2017-18	2018-19	2019-20
Ansiolítics														
Edat (anys)														
0-14	20864 (3,46)	18360 (3,07)	16920 (2,85)	10348 (1,76)	-12,00	-7,84	-38,84	19437 (3,43)	17237 (3,06)	15917 (2,84)	9887 (1,78)	-11,32	-7,66	-37,88
15-44	82500 (5,64)	81546 (5,63)	82583 (5,71)	73312 (5,03)	-1,16	1,27	-11,23	130586 (9,20)	128784 (9,13)	131683 (9,34)	119255 (8,42)	-1,38	2,25	-9,44
45-65	121761 (11,98)	117740 (11,37)	120578 (11,43)	118710 (10,97)	-3,30	2,41	-1,55	227579 (22,15)	220007 (21,02)	224792 (21,07)	219810 (20,13)	-3,33	2,17	-2,22
≥65	121744 (20,44)	115577 (19,05)	114903 (18,63)	112703 (17,95)	-5,07	-0,58	-1,91	294370 (36,89)	278394 (34,36)	277662 (33,80)	273532 (32,76)	-5,43	-0,26	-1,49
IST*														
Baix	39036 (9,40)	37532 (9,02)	37597 (8,98)	35652 (8,43)	-3,85	0,17	-5,17	72510 (17,62)	69064 (16,74)	69361 (16,72)	66974 (16,01)	-4,75	0,43	-3,44
Mitjà	61309 (9,19)	58905 (8,79)	59033 (8,72)	56285 (8,21)	-3,92	0,22	-4,66	115089 (17,06)	110295 (16,27)	110920 (16,22)	107246 (15,51)	-4,17	0,57	-3,31
Alt	246524 (9,51)	236786 (9,10)	238354 (9,11)	223136 (8,43)	-3,95	0,66	-6,38	484373 (17,77)	465063 (16,97)	469773 (17,03)	448264 (16,08)	-3,99	1,01	-4,58
Antidepressius														
Edat (anys)														
0-14	1308 (0,22)	1408 (0,24)	1437 (0,24)	1202 (0,20)	7,65	2,06	-16,35	1207 (0,21)	1306 (0,23)	1345 (0,24)	1341 (0,24)	8,20	2,99	-0,30
15-44	52931 (3,62)	53148 (3,67)	55468 (3,83)	52164 (3,58)	0,41	4,37	-5,96	93261 (6,57)	93023 (6,59)	97898 (6,95)	93568 (6,61)	-0,26	5,24	-4,42
45-65	85161 (8,38)	82863 (8,00)	87177 (8,26)	87391 (8,07)	-2,70	5,21	0,25	193597 (18,84)	187673 (17,93)	193899 (18,17)	191907 (17,57)	-3,06	3,32	-1,03
≥65	87421 (14,68)	85079 (14,02)	87731 (14,23)	88340 (14,07)	-2,68	3,12	0,69	262495 (32,90)	252855 (31,21)	259577 (31,60)	260585 (31,21)	-3,67	2,66	0,39
IST*														
Baix	25414 (6,12)	24837 (5,97)	25815 (6,17)	25368 (6,00)	-2,27	3,94	-1,73	61102 (14,85)	58908 (14,28)	60665 (14,63)	59899 (14,32)	-3,59	2,98	-1,26
Mitjà	39468 (5,92)	38494 (5,75)	39666 (5,86)	39331 (5,73)	-2,47	3,04	-0,84	93719 (13,89)	90559 (13,36)	93032 (13,60)	91974 (13,30)	-3,37	2,73	-1,14
Alt	161939 (6,24)	159167 (6,12)	166332 (6,35)	164398 (6,21)	-1,71	4,50	-1,16	395739 (14,52)	385390 (14,07)	399022 (14,46)	395528 (14,19)	-2,62	3,54	-0,88
Hipnòtics i sedants														
Edat (anys)														
0-14	293 (0,05)	317 (0,05)	346 (0,06)	316 (0,05)	8,19	9,15	-8,67	231 (0,04)	264 (0,05)	286 (0,05)	240 (0,04)	14,29	8,33	-16,08
15-44	12633 (0,86)	12832 (0,89)	12937 (0,89)	11973 (0,82)	1,58	0,82	-7,45	16629 (1,17)	16668 (1,18)	16962 (1,20)	16523 (1,17)	0,23	1,76	-2,59
45-65	29174 (2,87)	28207 (2,72)	28714 (2,72)	28130 (2,60)	-3,31	1,80	-2,03	51713 (5,03)	49869 (4,77)	50112 (4,70)	48566 (4,45)	-3,57	0,49	-3,09
≥65	41485 (6,97)	38963 (6,42)	38995 (6,32)	38217 (6,09)	-6,08	0,08	-2,00	95569 (11,98)	90151 (11,13)	89183 (10,86)	87401 (10,47)	-5,67	-1,07	-2,00
IST*														
Baix	11146 (2,68)	10757 (2,59)	10871 (2,6)	10394 (2,46)	-3,49	1,06	-4,39	20674 (5,03)	19529 (4,73)	19523 (4,71)	19280 (4,61)	-5,54	-0,03	-1,24
Mitjà	18307 (2,74)	17667 (2,64)	17699 (2,62)	17431 (2,54)	-3,50	0,18	-1,51	34845 (5,16)	33355 (4,92)	33261 (4,86)	32708 (4,73)	-4,28	-0,28	-1,66
Alt	54132 (2,09)	51895 (1,99)	52422 (2,00)	50811 (1,92)	-4,13	1,02	-3,07	108623 (3,98)	104068 (3,80)	103759 (3,76)	100742 (3,61)	-4,19	-0,30	-2,91

*IST: Baix: decils 1, 2 i 3; Mitjà: decils 4, 5 i 6; Alt: decils 7, 8, 9 i 10.

tes les oficines de farmàcia de Catalunya. D'aquest registre n'hem obtingut les dades corresponents als medicaments facturats per mes, el nombre de persones consumidores, les dosis diàries definides (DDD)* i les dades sociodemogràfiques (sexe, edat i comarca de residència) segons el grup de psicofàrmac. Els fàrmacs s'han obtingut al nivell Anatomical Therapeutic Chemical⁴ (ATC).

Per acabar, la informació de l'índex socioeconòmic territorial (IST) prové de les dades obertes de l'Institut d'Estadística de Catalunya. L'IST és un índex sintètic per petites àrees que resumeix en un valor únic diverses característiques socioeconòmiques de la població (situació laboral, nivell educatiu, immigració i renda). Estableix valors per decils: el primer decil correspon als territoris de nivell socioeconòmic més baix i el desè als territoris d'un nivell més alt¹¹. Hem obtingut l'IST comarcal.

VARIABLES DEPENDENTS

Els tres indicadors relacionats amb el consum de fàrmacs: nombre de consumidors diferents, DDD/1.000 habitants i dia (DHD) i intensitat de tractament (DDD/1.000 persones consumidores i dia). DHD és una unitat de mesura que permet determinar el volum de consum poblacional, en canvi la intensitat del tractament utilitza les persones consumidores com a població de referència. Conjuntament, aquests indicadors permeten detectar, analitzar i comparar, patrons i tendències de consum¹².

VARIABLES INDEPENDENTS

Hem utilitzat diferents variables sociodemogràfiques: sexe (home/dona), edat (distribuïda en quatre grups: 0-15, 15-44, 45-65, >65), comarca de residència i ITS (dividida en tres grups segons decils: baix (1, 2 i 3), mitjà (4, 5 i 6) i alt (7, 8, 9 i 10).

Els psicofàrmacs inclosos en l'estudi els hem agrupat en tres grans grups segons el criteri d'ATC4: ansiolítics (N05B), antidepressius (N06A) i hipnòtics i sedants (N05C)¹³.

L'anàlisi comprèn el període 2017/2020. Hem considerat període pre-COVID 2017-2019 i post-COVID el 2020.

ANÀLISI ESTADÍSTICA.

En primer lloc hem fet una anàlisi descriptiva de les va-

riables d'interès: nombre de persones consumidores, intensitat de tractament i DHD segons grup d'edat, ITS i grup de psicofàrmac. A continuació, hem calculat les diferències percentuals d'aquests indicadors per cada any i estratificat per variables sociodemogràfiques i de fàrmac. El període d'estudi és fins a l'any 2017 per poder copsar quines tendències prèvies hi havia i incorporar-les a l'impacte de la pandèmia i no fer una simple comparació entre dos anys (2019 i 2020).

Finalment, hem analitzat la tendència en la intensitat de tractament del període d'estudi per grup de psicofàrmacs mitjançant una anàlisi de regressió de tipus *Joint*¹⁴. Aquesta metodologia permet identificar canvis en les tendències d'un indicador en un període de temps (*jointpoints*) i determinar si aquests són estadísticament significatius¹⁴. Primerament hem determinat el nombre de *jointpoints* de cada comarca en la tendència d'intensitat de tractament mitjançant proves de permutació assumint un nombre lliure d'aquests, una variància constant i errors no relacionats. Cada un dels *jointpoints* obtinguts té un p-valor associat calculat mitjançant mètodes de Monte Carlo. El nivell de significació estadística s'ha fixat en un 0,05%. En aquesta anàlisi la variable independent temporal l'hem obtingut a escala mensual i ha aportat un major detall en les tendències i un increment en la potència estadística de l'anàlisi. De manera que hem recalculat la intensitat de tractament a escala mensual en totes les variables d'estratificació. Només hem tingut en compte els canvis de tendència detectats el primer semestre del 2020 per dos motius diferents: 1) l'impacte que la pandèmia hagi pogut tenir en la salut mental no té un efecte immediat i hem d'esperar un temps perquè l'exposició es tradueixi en resultats i 2) l'anàlisi de regressió *Joint* estableix uns intervals de confiança per a cada resultat i fixa un període més ampli que un sol mes (març 2020).

Per visualitzar geogràficament l'anàlisi de canvi de tendència en la intensitat del tractament, hem establert unes categories per entendre millor els resultats: -2 (canvi de tendència descendent i estadísticament significativa), -1 (canvi de tendència descendent), 0 (sense canvi de tendència), 1 (canvi de tendència ascendent) i 2 (canvi de tendència ascendent i estadísticament significativa).

En totes les fases de l'estudi hem segregat per sexe.

*La DDD és una unitat tècnica de mesura que correspon a la dosi de manteniment en la principal indicació d'un medicament per una via d'administració determinada en adults. Les DDD dels principis actius les estableix l'OMS i les publica la web del centre col·laborador de l'OMS en Metodologia Estadística dels Medicaments (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/)

Hem utilitzat els softwares STATA v16¹⁵ i Jointpoint Regression Program¹⁶ per a l'anàlisi. Per a la visualització geogràfica hem usat INSTAMAPS app¹⁷ de l'Institut Cartogràfic i Geològic de Catalunya.

RESULTATS

DESCRIPTIVA I INCREMENTS PERCENTUALS DE LES PERSONES CONSUMIDORES

A Catalunya, el 2020, 937.557 persones (un 66,40% dones) han pres un ansiolític almenys un cop, 776.498 persones (un 70,49% dones), un antidepressiu i 231.366 persones (un 66,01% dones), un hipnòtic i sedant (dades calculades a partir de la taula 1). Les dones de la franja d'edat de més de 65 anys són el grup més nombrós de consumidors de psicofàrmacs: ansiolítics (17,95% homes i 32,76% dones), antidepressius (14,07% homes i 31,21% dones) i hipnòtics i sedants (6,09% homes i 10,47% dones).

Comparades amb les del 2019, aquestes xifres han experimentat una reducció del 4,82% en ansiolítics, de l'1,02% en antidepressius i de 2,60% en hipnòtics i sedants. Aquesta disminució generalitzada segueix la tendència descendent que es mostrava prèviament (2017-2019), però no de forma tant acusada. Aquesta reducció, no obstant, no ha estat uniforme en tota la població. Si ens fixem en l'edat, el grup de

persones d'entre 0 i 15 anys és el que ha experimentat més reducció de consumidors, seguit del grup d'edat de 15-44 anys en ambdós sexes i en tots els fàrmacs. És destacable la franja d'edat de 0-15 anys en ansiolítics (38,85% de reducció en nens i 37,85% en nenes) entre 2019-2020.

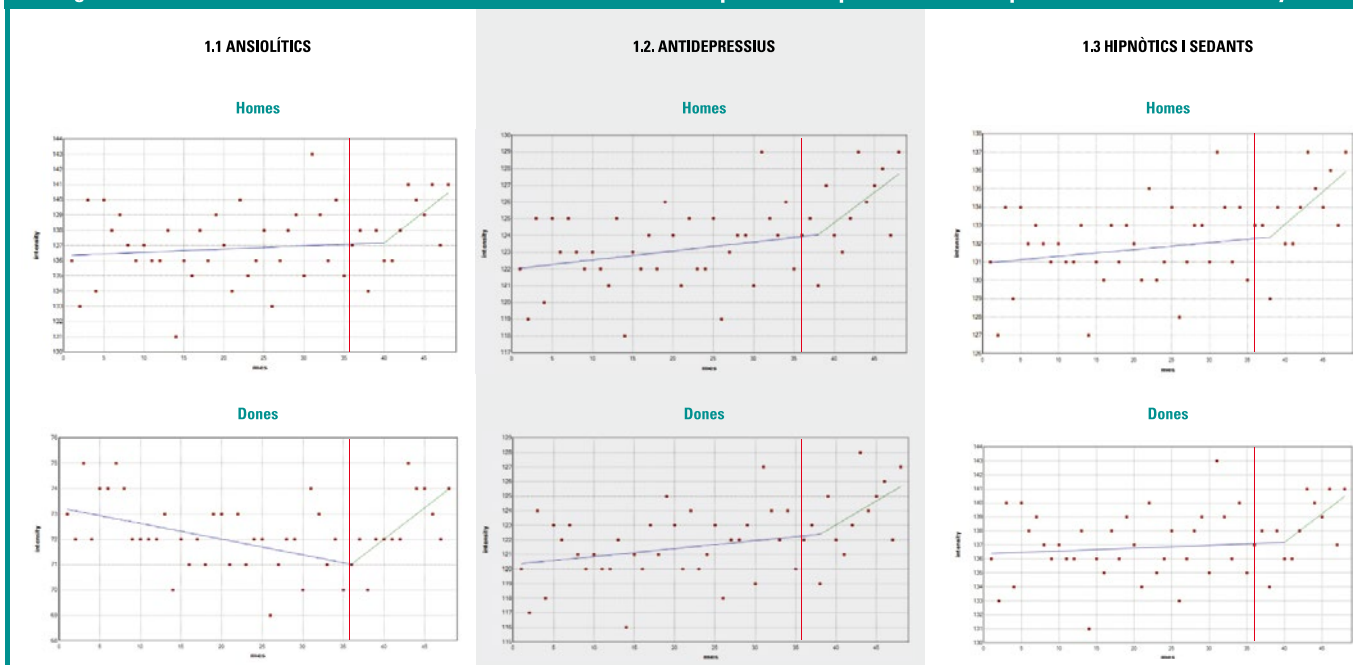
Pel que fa a les franges d'edat superiors a 44 anys d'ambdós sexes, en el període 2019-2020 hi ha hagut un descens generalitzat del nombre de consumidors però molt similar als descensos observats en períodes previs (taula 1).

Si parlem de l'IST, en el període 2019-2020 totes les comarques han registrat un descens en el nombre de consumidors. No s'ha detectat cap gradient generalitzat definit segons la privació territorial amb dues excepcions. En les comarques més afavorides socioeconòmicament, els hipnòtics i els sedants han experimentat un descens més marcat en el nombre de consumidors, però els antidepressius en dones de les mateixes comarques han tingut un descens menys acusat (taula 1).

DESCRIPTIVA I INCREMENTS PERCENTUALS DE CONSUM GLOBAL (DHD) I INTENSITAT DE TRACTAMENT

Pel que fa a la intensitat de tractament en el 2020, les persones amb consums més alts d'ansiolítics són les de 44

Figura 1. Tendències en intensitat de tractament d'ansiolítics, antidepressius i hipnòtics i sedants per sexe, 2017-2020 Catalunya



Nota: Línia de tendència obtinguda a partir de l'anàlisi de regressió Joint. L'anàlisi ha determinat el canvi de tendència més destacada en el període d'estudi (2017-2020). En línia continua vermella es marca inici de 2020.

Taula 2. Intensitat de tractament (DDD/1000 persones consumidores i dia) segons sexe i índex socioeconòmic territorial i en consum poblacional DHD (DDD/1000 habitants i dia) i increment (%) en per gran grup de fàrmacs i any.

Homes								Dones							
				Δ% increment								Δ% increment			
	2017	2018	2019	2020	2017-18	2018-19	2019-20	2017	2018	2019	2020	2017-18	2018-19	2019-20	
Ansiolítics															
Intensitat de tractament															
Edat (anys)															
0-14	22,15	24,06	25,33	37,80	8,62	5,28	49,24	21,50	23,34	24,14	33,11	8,59	3,40	37,17	
15-44	286,13	272,54	262,06	297,78	-4,75	-3,84	13,63	213,66	209,49	203,00	233,36	-1,95	-3,10	14,96	
45-65	379,10	394,93	393,60	419,75	4,18	-0,34	6,64	367,96	374,07	365,27	389,29	1,66	-2,35	6,58	
65 o més	322,10	336,68	339,20	353,68	4,53	0,75	4,27	378,34	395,30	396,47	410,58	4,48	0,30	3,56	
IST*															
Baix	312,66	320,84	318,95	346,07	2,62	-0,59	8,50	338,75	348,77	345,21	368,89	2,96	-1,02	6,86	
Mitjà	343,46	353,84	355,19	384,89	3,02	0,38	8,36	348,90	360,76	358,18	382,93	3,40	-0,72	6,91	
Alt	309,01	317,56	316,95	349,16	2,77	-0,19	10,16	327,67	335,12	331,30	357,51	2,27	-1,14	7,91	
DHD	29,77	29,30	29,22	29,80	-1,57	-0,27	1,96	58,61	57,36	56,85	57,99	-2,13	-0,89	1,99	
Antidepressius															
Intensitat de tractament															
Edat (anys)															
0-14	534,52	536,49	572,94	670,12	0,37	6,79	16,96	495,46	511,46	549,73	624,45	3,23	7,48	13,59	
15-44	703,29	707,83	705,99	770,40	0,65	-0,26	9,12	649,79	661,64	660,27	733,98	1,82	-0,21	11,16	
45-65	773,35	832,29	839,29	889,03	7,62	0,84	5,93	805,91	850,44	856,01	910,66	5,53	0,65	6,38	
65 o més	650,52	693,79	705,19	722,44	6,65	1,64	2,45	762,86	815,16	827,39	850,69	6,86	1,50	2,82	
IST*															
Baix	648,03	687,97	693,43	734,56	6,16	0,79	5,93	710,50	756,66	763,68	802,79	6,50	0,93	5,12	
Mitjà	709,94	752,08	759,66	793,53	5,94	1,01	4,46	754,22	796,87	802,91	845,17	5,65	0,76	5,26	
Alt	717,33	756,00	763,43	806,96	5,39	0,98	5,70	766,58	807,50	814,75	859,95	5,34	0,90	5,55	
DHD	43,70	45,11	47,14	48,59	3,22	4,50	3,09	109,51	111,72	115,65	119,54	2,01	3,52	3,36	
Hipnòtics i sedants															
Intensitat de tractament															
Edat (anys)															
0-14	92,56	71,76	56,16	78,52	-22,47	-21,73	39,81	80,34	91,28	84,85	135,89	13,62	-7,04	60,14	
15-44	599,37	592,20	583,52	637,15	-1,20	-1,47	9,19	587,93	586,96	582,71	637,32	-0,16	-0,72	9,37	
45-65	780,90	808,48	815,34	867,92	3,53	0,85	6,45	891,38	917,62	915,15	965,47	2,94	-0,27	5,50	
65 o més	800,75	847,65	855,72	886,46	5,86	0,95	3,59	938,30	985,95	1002,70	1033,81	5,08	1,70	3,10	
IST*															
Baix	758,61	791,59	792,25	847,51	4,35	0,08	6,98	882,21	919,01	924,49	961,23	4,17	0,60	3,97	
Mitjà	791,22	811,87	823,51	865,21	2,61	1,43	5,06	908,10	940,32	947,77	996,25	3,55	0,79	5,11	
Alt	751,12	782,26	785,19	827,68	4,15	0,37	5,41	880,86	914,22	921,55	959,78	3,79	0,80	4,15	
DHD	17,30	17,20	17,33	17,56	-0,56	0,74	1,31	38,19	37,71	37,64	37,92	-1,24	-0,19	0,74	

*IST: Baix: decils 1, 2 i 3; Mitjà: decils 4, 5 i 6; Alt: decils 7, 8, 9 i 10.

a 65 anys (419,75 homes i 389,29 dones) i de més de 65 anys (353,68 homes i 410,58 dones), en antidepressius destaca la franja de 44-65 anys (889,03 homes i 910,66 dones) i en hipnòtics i sedants la dada principal la proporcionen el grup de més de 65 anys (886,46 homes i 1033,81 dones) (taula 2).

En tot tipus de fàrmacs, les dones de més de 65 anys tenen una intensitat de tractament superior a la dels homes. Les dones de 44-65 anys també mantenen aquesta superioritat excepte en ansiolítics.

La tendència en intensitat de tractament ha patit un canvi ascendent entre el 2019 i el 2020 en tots els psicofàrmacs i en ambdós sexes (figura 1). També en totes les franges d'edat si bé hi ha diferents graus d'intensitat (taula 2). Aquest canvi de tendència es contraposa frontalment amb aquell que veiem des del 2017. Destaca molt i per sobre dels altres grups d'edat, la franja de 0-14 anys, que ha experimentat un increment en intensitat de tractament (2019-2020) en ansiolítics d'un 49,24% en nens i d'un 37,17% en nenes, en antidepressius d'un 16,96% en nens i d'un 13,59% en nenes i en hipnòtics i sedants d'un 39,81% en nens i un 60,14% en nenes. Les persones entre 15-44 anys són el següent grup que ha mostrat un creixement més notable.

Les persones que viuen en comarques amb un nivell socioeconòmic alt han registrat un increment més elevat de la intensitat de tractament amb ansiolítics en ambdós sexes que els altres nivells socioeconòmics (ITS alt un 10,16%, mitjà un 8,36, baix un 8,50 en homes i ITS alt un 7,91, mitjà un 6,91, baix un 6,86 en dones). Els altres grups de psicofàrmacs no mostren diferències importants entre ITS (taula2).

Els consums poblacionals, DHD, evidencien un increment percentual en ansiolítics (un 1,96% en homes i un 1,99% en dones) i en hipnòtics i sedants (un 1,31% en homes i un 0,74% en dones) i han revertit la tendència a la baixa del 2017. Per contra, en antidepressius, els increments de 2019-2020 han estat similars als dels períodes anteriors. A Catalunya, el 2020, les DHD en dones són com a mínim dues vegades més altes que les dels homes en tots els psicofàrmacs: ansiolítics (29,80 DHD en homes i 57,99 DHD en dones), antidepressius (48,59 DHD en homes i 119,54 DHD en dones) i en hipnòtics i sedants (17,56 DHD en homes i 37,92 DHD en dones).

CANVIS DE TENDÈNCIA PER TERRITORI EL 2020

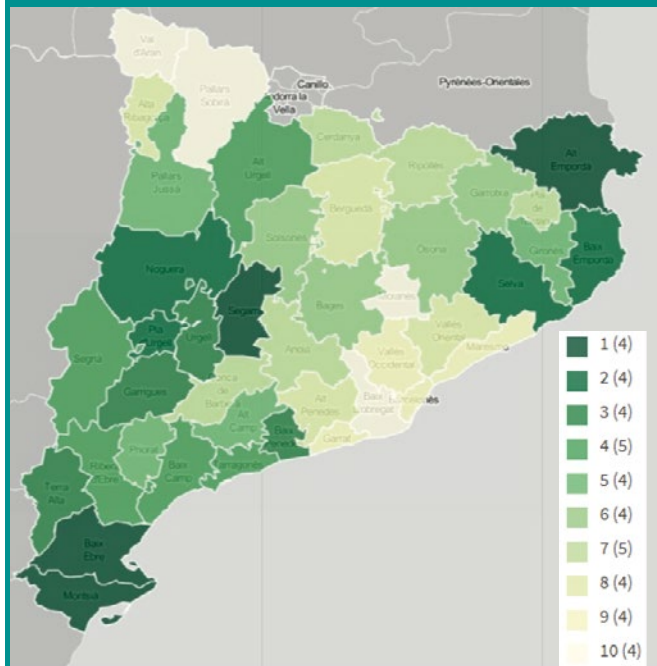
El nivell socioeconòmic de les comarques de Catalunya segueix un patró molt definit: les comarques centrals, el Pallars Jussà i la Vall d'Aran mantenen un nivell mitjà o alt (per sobre del decil 7) per contra, les comarques de ponent, del sud i de l'Empordà són on es concentren els decils d'ITS més baixos i per tant socioeconòmicament menors (veure figura 2).

Els resultats de l'anàlisi de canvi de tendència per comarques segons tipus de psicofàrmac i sexe apareixen en la figura 3.

Pel que fa als ansiolítics, en homes són 9 i en dones 10 les comarques on hi ha un increment significatiu de la intensitat de tractament. En homes, aquestes comarques se situen principalment en la Catalunya central (amb uns ITS més alt), excepte al Montsià. En canvi, per a dones, no hi ha un patró ben definit.

En el cas dels antidepressius, el grup dels homes han mostrat un increment significatiu en 14 comarques, el de dones en 9. En termes generals el patró han estat comarques amb un ITS alt excepte el Baix Ebre i la Segarra (amb uns ITS baixos). En 11 comarques els homes no mostren cap canvi o

Figura 2. Índex socioeconòmic territorial (IST) per comarques, Catalunya.*



*Valors IST per decils: el primer decil correspon als territoris amb nivell socioeconòmic més baix i el desè decil als territoris amb nivell més alt.

un canvi descendent (4 no significatiu) en intensitat de tractament concentrat en comarques de ponent, l'Empordà i el Pla de l'Estanty.

Pel que fa a hipnòtics i sedants, en homes són 5 i en dones 8 les comarques en què hi ha hagut un increment significatiu de la intensitat del tractament. Aquestes comarques les situem a Lleida i a la zona central (amb ITS baixos). En canvi, en dones, no hi ha un patró ben definit.

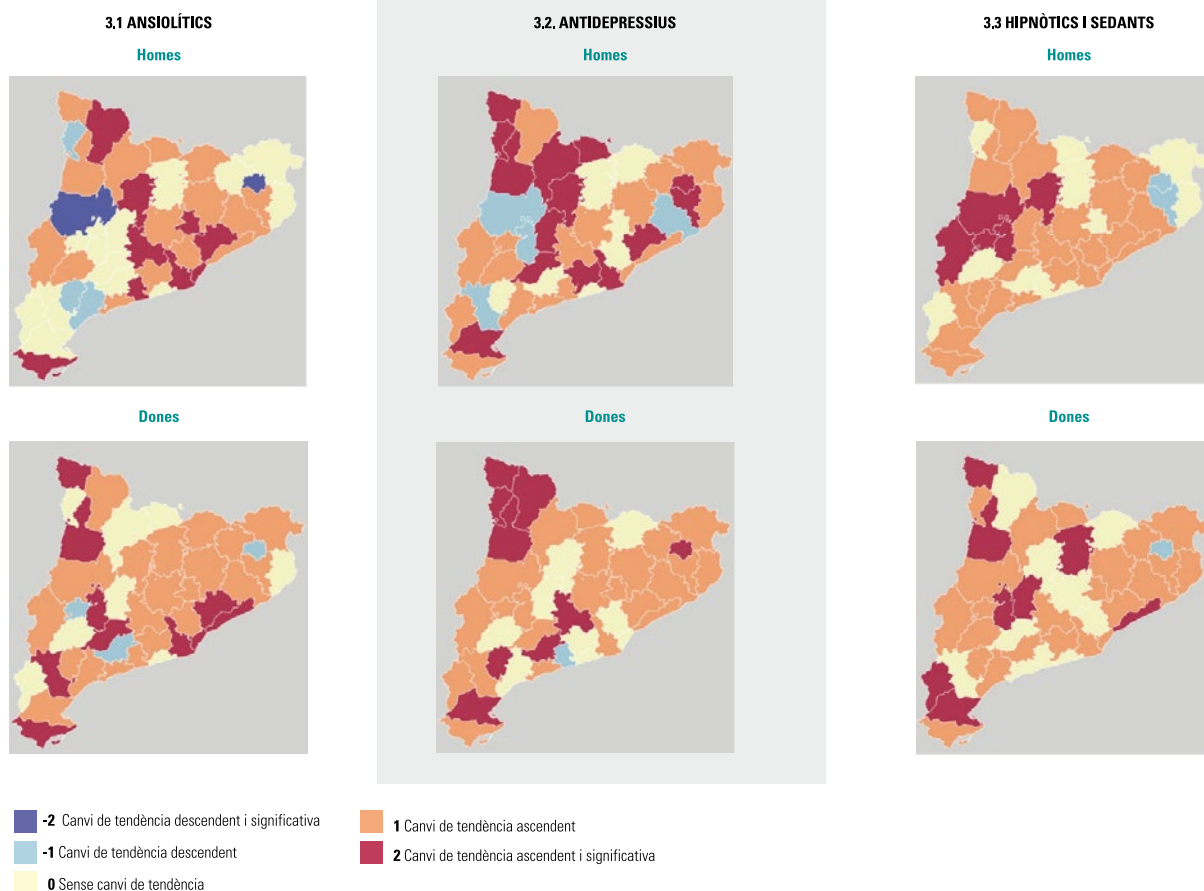
DISCUSSIÓ

Les dones són les principals consumidores de psicofàrmacs (més del 65% del total) i tenen uns indicadors de consum (DHD i intensitat de tractament) molt més elevats que els homes tant abans com després de l'etapa COVID-19. Aquesta situació es repeteix sistemàticament en altres estudis del nostre entorn^{18,19,20} i en molts països de realitats diferents^{21,22,23}. Més enllà de la patologia i de la gravetat, tots estableixen diferències segons sexe i territori a l'hora de prescriure un psicofàrmac.

Els principals indicadors utilitzats a l'estudi mostren que l'etapa post-COVID-19 (any 2020) ha comportat un descens notable del nombre de persones consumidores de psicofàrmacs, principalment en el grup de 0-14 anys d'edat. Aquest fet també s'ha vist al RU, principalment en persones joves (de menys de 40 anys) i l'atribueixen a la rebaixa en la detecció i la diagnosi, a les dificultats creades per la reducció de la mobilitat i la prioritització de les necessitats sanitàries tant dels pacients com dels serveis sanitaris. Coincideix amb els nostres resultats de patró de reducció en nombre de consumidors que ha estat similar en tots els nivell socioeconòmics territorials⁴.

En canvi, estudis basats en enquestes poblacionals de l'impacte de la pandèmia en la salut mental, han vist que les dones i els joves que ja tenien una patologia mental o física prèvia i dificultats econòmiques, han estat les poblacions amb pitjors resultats en salut mental (ansietat, angixa, desànim i sentiments depressius principalment)^{2,3,6,7,8}.

Figura 3. Canvis de tendència en intensitat de tractament en el període 2017-2020 segons grup de psicofàrmacs i sexe per comarques, Catalunya.



Aquest fet contrasta amb els resultats obtinguts en el nombre decreixent de persones consumidores. Hi ha dues possibles hipòtesis explicatives d'aquesta controvèrsia. Primer, la situació de pandèmia ha afectat la salut mental però no s'ha traduït en una medicalització (en especial dels més joves). Diferents veus clíniques, principalment d'atenció primària, alertaven del perill que podia representar la medicalització dels aspectes emocionals i deien que calia incidir més en valors com la resiliència i estudiar cas per cas la necessitat de medicació²⁴. Cal remarcar, doncs, que una persona diagnosticada no té perquè ser una persona consumidora de psicofàrmacs. D'altra banda, les dificultats d'accés al sistema sanitari quan hi havia restriccions de mobilitat han pogut comportar que persones amb necessitat no hagin estat ateses (del 2019 al 2020 el nombre de visites presencials a atenció primària havia baixat un 47%)¹⁰.

Pel que fa a la intensitat de tractament i DHD, el comportament ha estat completament invers. És a dir, les persones que ja es medicaven, han consumit més, sobretot els grups d'edat més joves i d'ambdós sexes. Els resultats d'aquest estudi apunten que tenir una patologia mental prèvia i pertànyer a un grup d'edat jove són factors de risc d'increment de dosi del psicofàrmac prescrit. Aquest punt de vista coincideix amb altres estudis que constaten un increment del consums²⁵ i una reducció de les prescripcions⁴. Es confirma, doncs, que si bé el consum no ha baixat, sí que ho han fet els consumidors però la intensitat de tractament ha crescut.

Pel que fa el nivell socioeconòmic territorial, la intensitat de tractament ha afectat de manera molt similar tots els territoris, excepte en ansiolítics. Tot i que gaudir d'una situació econòmica favorable és un factor protector del malestar emocional²³, els increments en la intensitat de consum han estat molt homogenis en tots els territoris, excepte en ansiolítics ja que és en la població amb un nivell socioeconòmic més alt on ha experimentat l'augment més elevat. També cal destacar el gradient socioeconòmic territorial directe existent en la intensitat de consum d'antidepressius en tot el període i en ambdós sexes. La paradoxa del "ric infeliç" explica en part els valors obtinguts, particularment en antidepressius, i els increments generalitzats en la intensitat de tractament de tots els psicofàrmacs de l'estudi. Aquesta premissa ha estat apuntada en un estudi a Catalunya⁵ que,

amb dades preliminars, constata un increment de consum més acusat en la població benestant.

Els canvis de tendència en la intensitat de tractament per cada comarca no mostren cap patró generalitzat entre els tres grups de fàrmacs (figura 3). Les diferències poden respondre a diferents realitats del context, dificultats d'accés (zones rurals i zones urbanes), una població més envellida i per tant més susceptible a ser consumidora. Tot i així, cal recordar que l'anàlisi ha analitzat canvis de tendència durant primer semestre del 2020, època en què ja hi havia l'envelliment de la població previ a la COVID-19. Moltes comarques han experimentat un canvi de tendència ascendent, la gran majoria no estadísticament significativa. Aquest patró ascendent comú respon a un "efecte yo-yó" produït en la primera part de l'any 2020 en bon nombre de comarques; hi ha hagut un augment brusc de la intensitat del tractament (provocada conjuntament per una baixada de consumidors i una necessitat terapèutica més elevada de les persones en tractament) i, posteriorment, el segon semestre una baixada d'intensitat per recuperar els valors basals pre-COVID-19. Si bé el balanç general del 2020 ha estat positiu, en la majoria de comarques no ha estat significatiu. Aquest patró de comportament yo-yó en indicadors de salut mental s'ha observat en països com RU, que ha recuperat els valors basals al final del confinament⁴.

En homes, l'increment ascendent significatiu de la intensitat de tractament mostra un patró associat a comarques amb ITS alt amb relació a ansiolítics i antidepressius i en cas d'hipnòtics i sedants més associat a comarques amb ITS baixos (figura 3).

El canvi descendent en moltes comarques pot respondre més a una dificultat d'accés al sistema sanitari i al tractament que no pas a una millora dels símptomes de trastorn mental.

FORTALESES I LIMITACIONS

Aquest estudi ha estat fet amb dades agregades i cal tenir en compte les limitacions que això comporta per no caure en una fal·làcia ecològica²⁶. Dintre d'un mateix territori hi ha una variabilitat interindividual, per tant els resultats obtinguts d'un territori no es poden extrapolar a un individu en concret.

Per raó del caràcter poblacional de l'estudi, no hem inclòs cap variable clínica ni de gravetat. Tampoc hem inclòs altres determinants socials de salut mental, tot i que el gènere i l'edat i nivell socioeconòmic són els més destacats²³. Cal-

drien estudis a escala individual per incorporar altres variables d'interès. Tot i així aquest estudi aporta dades actuals i inèdites de consums de psicofàrmacs de tota la població de Catalunya. És una anàlisi que serveix per monitorar els efectes de la pandèmia de la COVID-19 en la salut mental des d'una perspectiva territorial i de gènere.

CONCLUSIONS

Encara és prematur quantificar els efectes de la pandèmia en la salut mental ja que els resultats encara no són del tot visibles. No en va s'ha posat el nom de "quarta onada" de la

pandèmia a la de la salut mental. Aquest estudi ha permès detectar que en termes generals, l'any 2020 (amb restriccions de mobilitat per la COVID-19) hi va haver un decreixement en el nombre de persones consumidores de psicofàrmacs, però en contrast hi va haver una intensitat de tractament i un DHD creixent, en particular en la població de 0-15 anys.

El professional farmacèutic té un paper destacat a l'hora de detectar problemes relacionats amb els psicofàrmacs en un moment en què la saturació del sistema sanitari pot debilitar aquest tasca.

BIBLIOGRAFIA

- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227):912-920.
- Jiaqi X, Orly L, Flora N, Leanna MW, Hartej G, Lee P et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 277:55-64.
- Jacques-Aviñó C, López-Jiménez T, Medina-Perucha L, de Bont J, Gonçalves AQ, Duarte-Salles T et al. Gender-based approach on the social impact and mental health in Spain during COVID-19 lockdown: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020; 10(11):e044617.
- Carr MJ, Steeg S, Webb RT, Kapur N., Chew-Graham CA, Abel KM et al. Effects of the COVID-19 pandemic on primary care-recorded mental illness and self-harm episodes in the UK: a population-based cohort study. *The Lancet. Public health*. 2021; 6(2), e124–e135.
- Facultat de medicina, Universitat Autònoma de Barcelona. [Internet] Barcelona. [consultat 31 març 2021] Disponible a: <https://www.uab.cat/web/detall-de-noticia/el-consum-de-psicofarmacs-s-ha-duplicat-des-de-l-inici-de-la-pandemia-de-covid-19-entre-la-poblacio-assalariada-i-mes-d-un-terc-dels-treballadors-i-treballadores-declaren-haver-empitjorat-el-seu-estat-de-salut-1345745691921.html?noticiaid=1345813177789>
- Balluerger N, Gómez J, Hidalgo DJ, Gorostiaga A, Espada, JP, Padilla J et al. Las consecuencias psicológicas de la COVID-19 y el confinamiento. Universidad del País Vasco. 2020. Disponible a: https://media-edg.barcelona.cat/wp-content/uploads/2020/06/22104603/Consecuencias_psicologicasCOVID19.pdf
- Kwong A, Pearson R, Adams M, Northstone K, Tilling K, Smith D et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts. *The British Journal of Psychiatry*. 2020; 1-10.
- Saunders R, Buckman J, Fonagy P, Fancourt D. Understanding different trajectories of mental health across the general population during the COVID-19 pandemic. *Psychological Medicine*. 2020; 1-9.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Impact of COVID-19 on patterns of drug use and drug-related harms in Europe. EMCDDA, Trends spotter briefing, Lisbon 2020. Disponible a: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13130/EMCDDA-Trends spotter-Covid-19-Wave-2_1.pdf
- Lopez-Segui F, Hernandez-Guillamet G, Pifarré H, Marin X, Ruiz-Comeillas A, Ramirez-Morros AM et al. Big data-based analysis to characterize and identify variations in the type of Primary Care visits before and during COVID in Catalonia. *JMIR Preprints*. 14/04/2021:29622
- Institut d'estadística de Catalunya. [Internet] Barcelona [consultat 31 març 2021] Índex socioeconòmic Territorial. Disponible a: <https://www.idescat.cat/pub/?id=ist>
- Salvesen H. Measurement Units in drug utilization research. A: Elsevier M, coordinadora. Drug utilization research: methods and applications. Chichester: Wiley & Sons; 2016. P.58-68.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Internet] Oslo. [consultat el 31 març 2021] Disponible a: <https://www.whocc.no/>
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine* 2000; 19:335-351: (correction: 2001;20:655).
- StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.
- Joinpoint Regression Program, Version 4.8.0.1. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [consultat 31 març 2021] Disponible a: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
- INSTAMAPS. Institut Català Geogràfic de Catalunya. [Consultat 31 març 2021] Disponible a: <https://www.instagrams.cat/#/>
- García-Altés A, Ruiz-Muñoz D, Colls C, Mias M, Martín Bassols N. Socioeconomic inequalities in health and the use of healthcare services in Catalonia: analysis of the individual data of 7.5 million residents. *Journal of epidemiology and community health*, 2018; 72(10), 871–879.
- Carrasco P, Asturias P, Ortega P, Jiménez R, Gil A. Factores asociados al consumo de fármacos psicotropos en la población adulta española. Datos obtenidos a partir de las Encuestas Nacionales de Salud de España de los años 1993, 1995 y 1997. *Medicina clínica*, 2010; 116(9), 324–329.
- Montiel JH, Ruiz-Pérez I, Sordo L. Salud mental en España y diferencias por sexo y por comunidades autónomas. *Gaceta sanitaria* 2019; 34(2):114-119.
- Estancian-Fernandes CS, de Azevedo R, Goldbaum M, Barros M. Psychotropic use patterns: Are there differences between men and women?. *PloS one*, 2018; 13(11), e0207921.
- Boyd A, Van de Velde S, Pivette M, Ten Have M, Florescu S, O'Neill S et al. Gender differences in psychotropic use across Europe: Results from a large cross-sectional, population-based study. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 2015; 30(6), 778–788.
- Compton T, Shim R. The social determinants of mental Health. *Focus* 2015; 13:419–425.
- Buitrago F, Ciurana R, Fernández-Alonso MC, Tizón JL. Pandemia de la COVID-19 y salud mental: reflexiones iniciales desde la atención primaria de salud española. *Atención Primaria*, 2021; 53(1): 89-101.
- Rabeea SA, Merchant HA, Khan MU, Kow CS, Hasan SS. Surging trends in prescriptions and costs of antidepressants in England amid COVID-19. University of Medical Sciences, 2021. 1–5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40199-021-00390-z>
- Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. *Am J Public Health*. 1994;84(5):819-24.

Farmacoterapèutica

Semaglutida, la nova alternativa oral dels agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó tipus 1 (arGLP-1)

Rubén González García, resident de farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona.

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

Paraules clau: Semaglutida; Oral; Diabetis mellitus; arGLP-1; Obesitat.

La diabetis mellitus (DM) és una malaltia crònica que es produeix per un nivell alt de glucosa en la sang o d'hemoglobina A1C glicosilada (HbA_{1c}) elevada, ambdues causades per problemes en la producció d'insulina del pàncrees o per la resistència a aquesta en els teixits dels òrgans. En les últimes dècades, juntament amb l'obesitat, la DM s'ha convertit en un dels problemes més prevalents i amb més augment de casos a escala mundial ja que arriba a presentar una taxa de mortalitat del 82,4 per 100.000¹. Els estudis de l'increment de la malaltia en la població mundial preveuen que l'any 2030 al món hi hagi 578 milions de pacients amb DM². A Espanya, la prevalença de la malaltia és del 14%, percentatge que augmenta amb l'edat, el sexe masculí, l'obesitat, l'obesitat abdominal, la hipertensió, les dislipèmies i els antecedents familiars de DM³.

Hi ha diferents DM (tipus 1, tipus 2, gestacional, tipus MODY, induïda per fàrmacs...) entre les quals la de tipus 2 (DM2) és la més freqüent. Com que al principi és una malaltia que es presenta amb pocs símptomes o signes, aproximadament la meitat de les persones afectades no saben que la tenen, per això les manifestacions diabètiques en forma de complicacions microvasculars com nefropatia, retinopatia i neuropatia i problemes ma-

crovasculars com la malaltia de les artèries coronàries, la malaltia vascular perifèrica i la malaltia de les artèries caròtides apareixen molt abans de tenir el diagnòstic. Aquestes complicacions poden propiciar complicacions cardiovasculars en forma d'angina de pit, infart de miocardi, accident cerebrovascular, malaltia arterial perifèrica i insuficiència cardíaca congestiva⁴.

GESTIÓ DE LA DIABETIS MELLITUS DE TIPUS 2

Hi ha un ampli ventall farmacoterapèutic per tractar-la i mantenir el control glucèmic del pacient. Després de fer modificacions en l'estil de vida i de la metformina com a tractament de primera línia, hi ha una important varietat de fàrmacs per tractar en segona línia. Un any després del diagnòstic, gairebé la meitat de les persones amb DM2 requeriran medicació o fàrmacs antihiperoglucèmics addicionals. La selecció d'un fàrmac de segona línia es basa en una combinació de factors específics del pacient: presència de comorbiditats, pes, risc d'hipoglucèmia i preferències. A l'hora de decidir aquest tractament de segona línia també hi intervenen factors com seguretat, eficàcia, tolerabilitat, conveniència d'administració i cost.

Actualment, tenim una àmplia varietat de teràpies per combatre la DM2 que inclouen sulfonilurees (SU), tiazolidindiones (TZD), inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT-2), agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó tipus 1 (arGLP-1) i insulina⁵.

En els darrers anys, els arGLP-1 han demostrat ser uns fàrmacs d'una gran eficàcia hipoglucemiant, amb un bon perfil de seguretat, un risc d'hipoglucèmia baix, pèrdua de pes i en alguns casos millora dels resultats cardiovasculars⁶. Per tant, aquesta família sembla una opció a

Taula 1. Comparació aspectes farmacocinètics entre semaglutida oral i sc

Paràmetre	Semaglutida oral	Semaglutida subcutània
AUC (nmol x h/L)	284	3026
C _{màx} (nM)	15	10
T _{màx} (h)	1	66
t _{1/2}	152	168

AUC, àrea sota la corba; C_{màx}, concentració plasmàtica màxima; T_{màx}, temps en assolir C_{màx}; t_{1/2}, semivida d'eliminació.

tenir en compte en el tractament combinat dual conjuntament amb metformina. No obstant això, un cost elevat i l'administració per via subcutània (sc) encara són dues limitacions importants per a la prescripció generalitzada. Els "problemes en el punt d'injecció" són un dels punts negatius en l'adherència que esmenten els pacients que s'administren tractaments injectables per la DM2⁷.

Als Estats Units, la semaglutida, un dels representants de la família arGLP-1, ja va obtenir l'aprovació de la Food and Drug Administration (FDA) tant en la presentació subcutània (Ozempic®) com en l'oral (Rybelsus®). A Europa, la subcutània ja tenia l'aprovació de l'European Medicines Agency (EMA) per comercialitzar i permís que posteriorment va ser ampliat a la presentació oral. Rybelsus® té indicació per al tractament d'adults amb DM2 no controlats de forma adequada per millorar el control glucèmic com a complement de la dieta i l'exercici. Està indicat en monoteràpia quan la metformina no es considera adequada per intolerància o contraindicacions, o en combinació amb altres medicaments per al tractament de la DM2⁸. Amb el desenvolupament i l'autorització d'una formulació oral s'intenta resoldre una de les principals limitacions del grup.

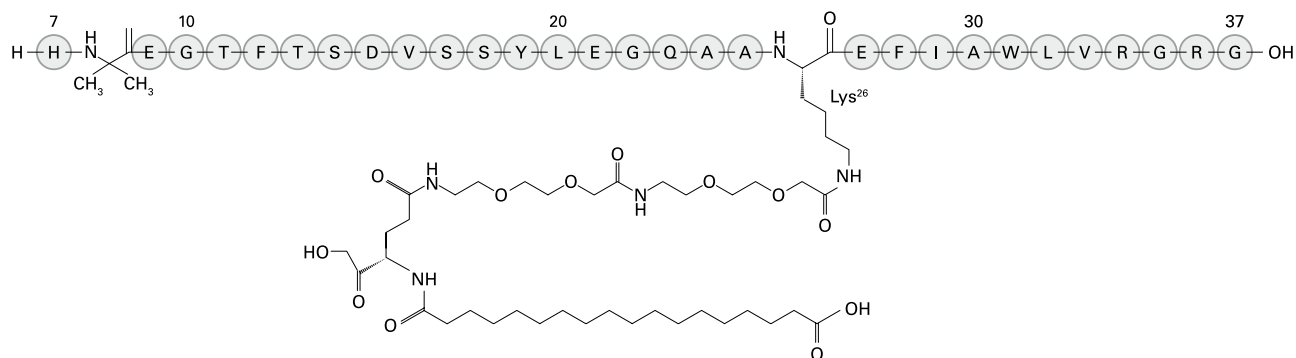
SEMAGLUTIDA

La semaglutida és un fàrmac peptídic de 31 aminoàcids amb una estructura similar a la del glucagó, família de les hormones incretines, que actua com a agonista dels receptors de glucagó tipus 1. Aquesta hormona és excretada en l'intestí de manera natural amb el consum d'aliments. Des del punt de vista fisiològic produeix: augment de la

secreció d'insulina, disminució de la secreció de glucagó, sacietat prolongada i retard del buidament gàstric. Tot això fa que aconsegueixi reduir els nivells de glucosa en sang tant en dejú com postprandials i també el pes corporal⁹.

Estructuralment, la molècula de semaglütida presenta dues modificacions claus amb relació al GLP-1 humà: substitució d'alanina en la posició 8 amb àcid α -aminoisobutíric i addició d'un espaïador per conjuguar el diàcid gras C-18 amb la lisina de la posició 26 (figura 1). Aquestes modificacions permeten que sigui resistent a la degradació del fàrmac per la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) i a la reducció de la depuració renal del fàrmac. Com a conseqüència, la molècula presenta una semivida plasmàtica prolongada¹⁰. Tot i així, els fàrmacs d'aquesta família estan sotmesos a degradació enzimàtica i per pH en el tracte gastrointestinal quan s'administren per via oral. Per això la nova presentació incorpora una modificació que s'ha coformat amb un nou excipient que actua com a potenciador de la permeabilitat, l'àcid N- (8- [2-hidroxibenzoil] amino) caprílic o salcaprozat de sodi (SNAC). SNAC és un petit derivat d'àcids grassos amb propietats hidròfobes importants que actua sobre les vies transcel·lulars i s'uneix de forma no covalent al GLP-1¹¹. Aquesta fusió, combinació de semaglütida i SNAC i l'augment de la lipofil·licitat, permet superar la permeabilitat limitada del tracte gastrointestinal, augmentar el pH localment, accelerar l'absorció de molècules a través de l'epiteli gàstric i evitar la degradació del fàrmac per l'activació d'enzims proteolítics i la induïda pel pH a l'estómac.

Figura 1. Estructura molecular de la semaglutida oral.



A diferència de la majoria de fàrmacs orals que tenen absorció intestinal, la semaglutida oral té absorció gàstrica. La forma oral presenta una biodisponibilitat menor i una variabilitat d'absorció superior a la de la semaglutida injectable en els pacients, per això la formulació oral necessita una dosi més alta¹². Actualment, l'EMA ha aprovat les presentacions de 3, 7 i 14 mg de semaglutida en comprimits (Rybelsus®)⁸.

En el tractament és aconsellable seguir un procés d'escalada de dosis. Començar amb 3 mg, un cop al dia, durant un mes. Després, augmentar a una dosi de manteniment de 7 mg diaris. Passat un mínim d'un mes amb una dosi de 7 mg, un cop al dia, es pot augmentar a 14 mg un cop al dia per millorar encara més el control glucèmic. No es recomana superar la dosi màxima de 14 mg diaris. Quan la semaglutida s'usa en combinació amb una SU o amb insulina, s'ha de tenir en compte una disminució de la dosi de la SU o de la insulina per reduir el risc d'hipoglucèmia¹³.

Per obtenir una bona biodisponibilitat del fàrmac es recomana prendre'l un cop al dia, amb un got d'aigua i en dejú per evitar l'augment del pH gàstric que produeixen la presència d'aliments. S'aconsella també esperar 30 minuts abans d'ingerir qualsevol aliment, beguda o un altre medicament ja que no prendre aquesta precaució podria afectar l'absorció del fàrmac¹³.

Els estudis no han vist diferències significatives en l'àrea sota la corba (AUC), concentració màxima ($C_{\max}$) o semivida plasmàtica ($t_{1/2}$) en pacients amb diferents graus moderats d'insuficiència hepàtica o renal comparats amb aquells amb les funcions conservades, per tant no és necessari ni recomanable cap tipus d'ajustament de dosi en aquestes situacions^{14,15}. No obstant això, cal destacar que en els assaigs clínics actuals hi ha poca experiència de pacients amb insuficiència hepàtica o renal greu o terminal. Aquesta limitació fa que se'n desaconselli l'ús en aquest tipus de població.

EFICÀCIA

Per obtenir l'aprovació, Rybelsus® va presentar una sèrie d'assaigs clínics en fase 3a (PIONEER 1-10) que comprenia fins a 9.543 pacients, 5.707 dels quals van prendre semaglutida oral. En aquests estudis, la semaglutida va ser capaç de demostrar eficàcia per controlar la glucèmia

en pacients amb DM2. Se'n va avaluar l'eficàcia en monoteràpia i en combinació amb altres antidiabètics orals o insulina versus placebo i també versus altres fàrmacs de segona línia per tractar la DM2 com ara iSGLT-2, iDPP-4, arGLP-1 injectable (PIONEER 1-4)^{16,17,18,19}. En tots, la semaglutida oral va ser eficaç per controlar la glucèmia. Als tres mesos va mostrar una disminució dels nivells d'HbA_{1c} d'entre 0,6 i 1,4 punts percentuals¹⁶. A més, va demostrar ser eficaç en la pèrdua de pes corporal passats 6 mesos (1,2 a 1,5 Kg amb la dosi de 3mg; 2,2 a 2,4 Kg amb la dosi de 7 mg; 3,1 a 4,4 Kg amb la dosi de 14 mg a la setmana 26). El 46% dels pacients tractats amb semaglutida oral van aconseguir una pèrdua de pes clínicament rellevant ($\geq 5\%$)¹⁶. PIONEER 6 va mostrar que semaglutida no incrementava el risc cardiovascular en pacients amb alt risc cardiovascular²⁰.

SEGURETAT

La semaglutida es presenta com un fàrmac amb un perfil segur i eficaç. Els efectes adversos més freqüents són gastrointestinals (nàusees, diarrea, vòmits, dolor abdominal) presents fins en un 38,7% de pacients, amb una relació dosidependent. La presència d'aquest tipus d'efectes adversos va comportar l'abandonament o la discontinuació del tractament d'un 6,9% dels pacients dels assaigs clínics¹⁶. Un altre dels efectes adversos més significatius va ser l'aparició d'hipoglucèmies quan la semaglutida s'utilitzava en combinació amb insulina o SU^{17,18}. Es recomana el control i la vigilància estreta de possibles símptomes o signes de pancreatitis i suspendre la medicació en cas que n'aparegui algun⁷. Destaca també l'aparició de retinopatia diabètica de manera significativa en pacients tractats amb semaglutida oral, si tenim en compte que els pacients amb major risc (retinopatia proliferativa prèvia o maculopatia) ja havien estat exclosos dels assaigs perquè ja se sabia la relació que hi havia entre aquest efecte advers i la semaglutida sc¹⁶. Igual que amb la presentació subcutània, la semaglutida oral no s'ha d'utilitzar en pacients amb antecedents personals o familiars de carcinoma medul·lar de tiroïdes o síndrome de neoplàstia endocrina múltiple tipus 2, o en poblacions especials com les embarassades, que han quedat fora dels estudis.

Amb l'aprovació de la semaglutida oral, és possible plantejar-se el canvi de la modalitat subcutània per la via oral en aquells pacients que ja estan en tractament amb semaglutida subcutània. L'elevada variabilitat farmacocinètica de la via oral impedeix poder predir amb exactitud una dosi subcutània equivalent (taula 1). Tot i que no s'ha establert l'equivalència d'1mg de semaglutida oral per via sc, la fitxa tècnica fa referència al fet que una dosi de 14 mg oral, un cop al dia, seria comparable a una dosi de 0,5 mg sc un cop a la setmana¹³.

CONCLUSIÓ

La semaglutida oral ha demostrat ser eficaç per controlar la glucèmia en pacients amb DM2 i ha demostrat també altres beneficis com la pèrdua de pes²¹. Té un perfil de seguretat i de tolerabilitat acceptable. L'autorització per comercialitzar de l'EMA significa l'arribada de la família de fàrmacs arGLP-1 a la via oral. Tenir un anàleg de GLP-1 per aplicar oralment permetrà superar una de les limitacions principals en l'adherència i l'èxit d'aquests tractaments com és l'administració injectable.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute for Health Metrics and Evaluation [internet]. Seattle: The association; October 15 2020 [consulta 25 abril 2021]. Global Burden of Disease; [aproximadament 3 pantalles]. ihme@healthdata.org. Disponible a: <http://www.healthdata.org/gbd>
2. International federation of Diabetes [internet]. Bruselas: the association; 2019 [consulta 25 abril 2021]. Atlas of diabetes of IFD. 9^a: International Federation of Diabetes; [1 pantalla]. Disponible a <http://www.diabetesatlas.org>
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
4. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570–81.
5. Armstrong C. ADA updates standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2017;95(1):40–43.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–149.
7. Anderson SL, Beutel TR, Trujillo JM. Oral semaglutide in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020;34(4):107520.
8. The European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency (EMA) Informe de evaluación de Rybelsus. 2020;1–153. [Consulta: abril 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. The European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency (EMA) Ficha técnica del medicamento Ozempic. 2021;1–73. [Consulta: abril 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf
10. Guja C, Dănculescu Miulescu R. Semaglutide the “new kid on the block” in the field of glucagon-like peptide-1 receptor agonists? *Ann Transl Med*. 2017;5:475.
11. Buckley ST, Sch'Eele SG, Kirk RK, et al. Mechanism of absorption mediated by SNAC in an oral formulation of semaglutide. *Diabetes*. 2017;66(suppl 1):1206–P.
12. Beglinger C, Poller B, Arbit E, Ganzoni C, Gass S, Gomez-Orellana I, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral GLP-1 and PYY3-36: a proof-of-concept study in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:468–74.
13. The European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency (EMA) Ficha técnica del medicamento Rybelsus. 2020;2–39. [Acces: maig 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_en.pdf
14. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, et al.: Pharmacokinetics safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57:1571–1580.
15. Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2018;58:1314–23.
16. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, Jeppesen OK, Christiansen E, Hertz CL, Haluzik M; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724–1732.
17. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272–2281.
18. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, Serusclat P, Violante R, Watada H, Davies M; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466–1480.
19. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39–50.
20. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, Deerochanawong C, Dungan K, Faingold MC, Farkouh ME, Franco DR, Gram J, Guja C, Joshi P, Malek R, Merino-Torres JF, Nauck MA, Pedersen SD, Sheu WH, Silver RJ, Tack CJ, Tandon N, Jeppesen OK, Strange M, Thomsen M, Husain M. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(3):499–508.
21. Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, Karagiannis T, Matthews DR, Tsapas A, Bekiari E. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(3):335–345.

Salut Pública

Evolució del programa de vacunació contra la COVID-19 per protegir els habitants de Catalunya

Fernando Parrilla Valero, farmacèutic, doctor en Salut Pública, Departament de Drets Socials.

Paraules clau: COVID-19; vacuna; vacunació; pandèmia; COVAX.

ELS ANTECEDENTS

El 21/01/2020, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) emetia el primer comunicat referit a la covid-19 que informava que el 31/12/2019, la Xina havia detectat diversos casos de pneumònia atípica d'origen desconegut a la ciutat de Wuhan, província d'Hubei i entre el 31 de desembre i el 3 de gener ja se n'havien notificat 44 casos¹. L'OMS també deia que les autoritats xineses havien fet la seqüenciació genòmica de l'agent causal (un coronavirus nou) per desenvolupar kits diagnòstics¹. La malaltia s'escampà ràpidament per Àsia, Austràlia, Emirats Àrab Units, Europa i Nord-Amèrica amb gairebé 10.000 casos confirmats i en data 30/01/2020, l'OMS declarava l'epidèmia una "Emergència de salut pública d'importància internacional"². La malaltia va continuar de forma imparable i l'11/03/2020, quan les xifres ja eren de 118.000 casos en 114 països i 4.291 defuncions³, l'OMS anuncià que es tractava d'una pandèmia global.

La declaració d'emergència ja reconeixia que l'única manera de combatre el virus de manera efectiva era desenvolupant una o més vacunes i que mentre tant calia guanyar temps amb mesures epidemiològiques tradicionals: aïllaments, quarantenes, evitar aglomeracions, ús de màscares i higiene de mans. En data 19/03/2020 el Clinicaltrials.gov ja havia registrat 121 assajos clínics relacionats amb la vacunació i l'1/03/2020 havia començat el primer estudi de fase I. Nou mesos després ja s'havien superat totes les fases dels assajos clínics per desenvolupar diverses vacunes contra la covid-19 (en circumstàncies normals, aquest procés pot trigar aproximadament una dècada) i el desembre del 2020 la indústria ja estava en condi-

cions de començar els programes de vacunació amb diverses vacunes i en diferents parts del món (taula 1)⁵.

EL PROGRAMA DE VACUNACIÓ A CATALUNYA

El 27/12/2020, a tota la Unió Europea, Catalunya inclosa, començava la immunització amb la vacuna Pfizer/BioNTech. El programa es desplega per etapes i prioritza els grups més vulnerables i els col·lectius es-

Taula 1. Inici de la campanya de vacunació contra la covid-19 al món⁵

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

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

sencials d'una banda i els grups de més edat de l'altra. L'objectiu inicial era protegir els residents geriàtrics (un dels col·lectius més vulnerables i en qui més ha repercutit aquesta pandèmia), i l'objectiu a mitjà termini era aconseguir una cobertura vacunal del 70% a finals de l'estiu, factor que permetria la immunitat de grup.

El programa de vacunació ha passat per quatre etapes: 0) preparatòria, 1) primeres dosis disponibles, 2) més dosis disponibles i 3) vacuna àmpliament disponible.

ETAPA 0 PREPARATÒRIA, DESEMBRE DEL 2020

Fets més destacats d'aquesta fase

1. L'1/12/2020 publicació del Decret Llei 48/2020, d'1 de desembre, que actualitza el registre de vacunació de Catalunya a fi de calcular la cobertura vacunal de la covid-19 i la resta de vacunes aprovades en el calendari de vacunacions de Catalunya⁶.
2. El 2/12/2020 el Consell Interterritorial del Ministeri de Sanitat Pública aprova l'estratègia de vacunació contra la covid-19 a Espanya⁷.
3. El 4/12/2020 anuncien que el Banc de Sang i Tei-

xits seria un dels punts d'emmagatzematge de la vacuna Pzifer/BioNTech ja que té els congeladors de -70°C necessaris per conservar-la⁸.

4. El 14/12/2020 els mitjans publiquen la notícia que 500 infermeres repartides en 25 equips territorials seran les responsables de les vacunacions. A més, que el primer trimestre de 2021, vacunarien 500.000 persones (residents i treballadors de les residències de gent gran i de persones discapacitades)⁹.
5. El 21/12/2020 comença la formació de 30 infermeres coordinadores dels 26 equips de vacunació territorials integrats per un total de 500 + 150 administratives¹⁰.
6. El 21/12/2020 el Departament de Salut publica la guia *Recomanacions de vacunació contra la covid-19* que estableix els objectius de l'estratègia de la vacunació (quadre 1), els grups prioritaris de la primera fase, les fases (quadre 2) i les tres etapes de la campanya¹¹ (quadre 3)

LA CAMPANYA DE VACUNACIÓ (ETAPES 1, 2 I 3)

Taula 2. Comparativa entre les vacunes contra la covid-19 administrades a Catalunya (adaptat)¹³

Vacunes	Pfizer/ BioNTech	Moderna/ Lonza	Oxford/ AstraZeneca	Johnson & Johnson/Janssen
Aprovació de l'EMA	23/12/2020	6/01/2021	29/01/2021	11/03/2021
Nom comercial	Comirnaty	COVID-19 Vaccine Moderna	Vaxzevria	COVID-19 Vaccine Janssen
Mecanisme d'acció	ARNm que codifica la proteïna S encapsulada en nanopartícules lipídiques		Adenovirus de ximpanzé no replicatiu	Adenovirus humà del refredat comú (adenovirus 26) no replicatiu
Eficàcia contra la covid-19	95% (7 dies després de la 2a dosi)	94,5% (14 dies després de la 2a dosi)	81,3% (amb la 2a dosi)	66,9% (amb una única dosi)
Nombre de dosis	Dues dosis (interval de 21 dies)	Dues dosis (interval de 28 dies)	Dues dosis (interval entre 70-84 dies)	Una dosi única
Franja d'edat d'administració	A partir de 16 anys	A partir de 18 anys	60-69 anys (Edat acordada a Espanya)	A partir de 18 anys
Nombre de dosis compromeses per la UE	300 milions de dosis	160 milions de dosis	400 milions de dosis	400 milions de dosis

Taula 3. Distribució de vacunes per protegir de la covid-19 a Catalunya (elaboració pròpia)

data	Pfizer	Moderna	Astra Zeneca	Jansen	dosis lliurades	dosis administrades	% dosis administrades
10/01/21	120.545	0	0	0	120.545	82.785	68,7
21/02/21	489.680	31.400	68.600	0	589.680	490.411	83,2
02/03/21	651.140	63.400	191.900	0	906.440	676.590	74,6
31/03/21	1.027.880	168.400	350.800	0	1.547.080	1.274.944	82,4
11/04/21	1.220.930	168.400	519.100	0	1.908.430	1.733.884	90,9
09/05/21	2.160.440	285.700	874.100	44.700	3.364.940	3.134.621	93,2

Font. Informes de vacunació covid-19 a España, Ministeri de Sanitat

El 27/12/2020 es posava la primera vacuna (Pfizer-BioN-Tech) contra la covid-19, concretament a una persona d'una residència de gent gran. A partir d'aquell moment, la campanya de vacunació va anar avançant en funció dels permisos de l'Agència Europea del Medicament (EMA) a d'altres vacunes, del ritme de subministrament de les dosis compromeses i dels grups prioritaris.

Pel que fa a les vacunes autoritzades per l'EMA fins a aquell moment (maig del 2021) en tenim qua-

tre: Pfizer/BioNTech (23/12/2020), Moderna/Lonza (6/01/2021), Oxford/AstraZeneca (29/01/2021) i Johnson & Johnson/Janssen (11/03/2021). La vacuna Johnson & Johnson/Janssen té l'avantatge que només necessita una dosi mentre totes les altres en necessiten dues. Aquest fet ajudarà a incrementar el ritme de vacunació¹³ (taula 2) No obstant això, les primeres dosis de la vacuna Johnson & Johnson/Janssen (24.000) no van arribar fins al 21/04/2021 i encara no se n'ha percebut l'efecte¹⁴.

Taula 4. Cobertures amb la vacuna de la covid-19 a Catalunya, per grups d'edat (elaboració pròpia)

Grups d'edat	31/03/2021		11/04/2021		09/05/2021	
	1a dosi (%)	2a dosi (%)	1a dosi (%)	2a dosi (%)	1a dosi (%)	2a dosi (%)
> 80 anys	53,8	32,6	94,5	37,7	100	95,8
70-79 anys	5,7	3,9	18,8	4,5	87,4	44,4
60-69 anys	17	5,4	33,4	5,9	79,3	7,5
50-59 anys	11,1	6	11,9	6,2	15	7,1
25-49 anys	10	4,4	10,3	4,5	11,5	5,1
18-24 anys	6	2,8	6,3	2,9	7,4	3,4
16-17 anys	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2
TOTAL	13,1	6,4	19,5	7	32,9	15,5

Font. Informes de vacunació covid-19 a España, Ministeri de Sanitat

Taula 5. Estratègia de vacunació contra la covid-19 a Catalunya (elaboració pròpia)

Etapa	Període	Vacuna administrada	Grup diana	Vacunador
1a	Gener-març 2021	Pfizer/BioNTech	Residències	26 equips mòbils
		Moderna/Lonza	Professionals sanitaris	Serveis de prevenció de riscos (SPR)
		Pfizer/BioNTech	Professionals sociosanitaris	Medicina preventiva
		Pfizer/BioNTech	Persones amb grans dependències	Centres sanitaris
2a	Febrer-juny 2021	Pfizer/BioNTech	Persones amb grans dependències	Centre d'atenció primària (CAP)
		Pfizer/BioNTech	Més grans de 80 anys	Centre d'atenció primària (CAP)
		Pfizer/BioNTech Jansen Moderna/Lonza	70-79 anys (inici 07/04/2021)	Centre d'atenció primària (CAP) 52 Espais comunitaris (programació web)
		AstraZeneca	60-69 anys (inici 14/04/2021)	Centre d'atenció primària (CAP) 52 Espais comunitaris (programació web)
		Pfizer/BioNTech Jansen Moderna/Lonza	50-59 anys (inici 10/05/2021)	52 Espais comunitaris (programació web)
		Pfizer/BioNTech Jansen Moderna/Lonza	40-49 anys (inici previst, juny 2021)	52 Espais comunitaris (programació web)
		Pfizer/BioNTech Moderna/Lonza	Persones amb patologies greus	Atenció hospitalària Centre sanitari
		AstraZeneca ¹ Moderna ²	Treballadors essencials	Centre d'atenció primària (CAP)
3a	Juliol-desembre 2021	Pfizer/BioNTech Jansen Moderna/Lonza	18-39 anys	Centre d'atenció primària (CAP) SPR 52 Espais comunitaris (programació web)

¹Abans de suspendre l'administració temporal en data 15/03/2021. ²Després de suspendre l'administració temporal en data 25/03/2021
Font. Rodes de premsa sobre el pla de vacunació covid-19 a Catalunya.

Pel que fa al subministrament, a partir del mes d'abril, el ritme ha augmentat notablement (taula 3) i també ho ha fet el ritme de vacunació, especialment en els grups prioritaris i de persones grans (taula 4).

L'estratègia de vacunació, les diferents etapes, els grups diana i les vacunes subministrades, apareixen a la taula 5.

Eta 1 Grups prioritaris (gener-març 2021)

La vacunació dels grups prioritaris va agafar un bon ritme després de les vacances de Nadal superades les primeres dificultats en el subministrament de Pfizer/BioNTech¹⁵. Les primeres dosis de la vacuna Moder-

na/Lonza (5.800) no van arribar fins a la setmana de l'11 al 17 de gener i les primeres d'Oxford/AstraZeneca (24.200) no ho van fer fins a un mes més tard. A finals de febrer de 2021, a Catalunya se n'havien subministrat 734.510 dosis, un 79% (579.770) de Pfizer/BioNTech, un 4,2% (30.790) de Moderna i un 16,8% (123.950) Oxford/AstraZeneca¹⁶.

El procés de vacunació a les residències amb la vacuna Pfizer/BioNTech, va progressar a bon ritme des del començament i en data 9/03/2021 el balanç era: un 94,5% de residents vacunats amb una dosi i un 90% vacunats amb dues un 76,8% de professionals vacunats amb una dosi i un 71,3% de vacunats amb dues. A més, en les quatre setmanes anteriors (del 02/02/2021 al 01/03/2021), s'havia registrat una disminució de les hospitalitzacions de 3,8 vegades (de 137 a 36 casos) i una disminució de la mortalitat de set vegades (de 98 a 14 casos)¹⁶.

En data 8/03/2021 el total de vacunes administrades era de 789.980, 581.079 de les quals corresponien a la primera dosi (un 7,52% de la població) i 208.901 a la segona (2,70% de la població). Les cobertures vacunals de les persones institucionalitzades superaven el 90% per a la primera dosi i el 85% per a la segona (taula 6).¹⁶

La vacunació a les residències geriàtriques l'havien fet els 26 equips mòbils que s'hi havien desplaçat i la vacunació dels altres col·lectius havia estat mitjançant cita prèvia als serveis de prevenció de riscos (SPR), als centres d'atenció primària (CAP) i als centres sanitaris i comunicada als ciutadans mitjançant SMS o trucada telefònica (taula 5).

Eta 2 Grups de risc alt i grups de risc (febrer-juny 2020)

La vacunació va ser planificada per a grups d'edat en ordre descendent i per a treballadors essencials com els cossos de seguretat, els docents, els farmacèutics i altres (taula 5). Hi havia un tipus de vacuna destinat a cada col·lectiu i quan amb la vacuna Oxford/AstraZeneca es van detectar casos de trombosi associats a trombocitopènia (menors de 60 anys) atribuïbles a la vacunació, en un primer moment la vacunació

Taula 6. Cobertures vacunals de persones institucionalitzades a Catalunya, en data 8/03/2021¹⁶

Grups	1a dosi		2a dosi	
	Residents	Professionals	Residents	Professionals
Residències (totes)	91,4%	75%	86,8%	68,9%
Residències gent gran	94,5%	76,8%	90%	71,3%
Centres persones amb discapacitat	95,2%	74%	92,5%	66,3%
Centres salut mental	92,6%	73,7%	85%	64,7%

Taula 7. Campanya de vacunació covid-19 a Catalunya: nombre de dosis administrades i cobertura vacunal poblacional

Setmana	1a dosi	1a dosi acumulada	% població vacunada	2a dosi	2a dosi acumulada	% població vacunada
1a gener	8.474	8.474	0,11	0	0	0,00
2a gener	69.484	77.958	1,01	0	0	0,00
3a gener	78.703	156.661	2,03	147	147	0,00
4a gener	29.072	185.733	2,41	7.180	7.327	0,09
5a gener	9.970	195.703	2,53	58.540	65.867	0,85
1a febrer	6.343	202.046	2,62	68.763	134.630	1,74
2a febrer	46.869	248.915	3,22	40.561	175.191	2,27
3a febrer	71.074	319.989	4,14	12.055	187.246	2,42
4a febrer	154.436	474.425	6,14	6.929	194.175	2,51
1a març	110.058	584.483	7,57	15.277	209.452	2,71
2a març	73.978	658.461	8,53	41.182	250.634	3,25
3a març	17.683	676.144	8,76	101.850	352.484	4,56
4a març	120.557	796.701	10,32	71.484	423.968	5,49
5a març	246.252	1.042.953	13,51	27.352	451.320	5,84
1a abril	277.223	1.320.176	17,10	15.588	466.908	6,05
2a abril	263.570	1.583.746	20,51	39.094	506.002	6,55
3a abril	143.375	1.727.121	22,37	131.888	637.890	8,26
4a abril	180.848	1.907.969	24,71	186.727	824.617	10,68
1a maig	249.338	2.157.307	27,94	167.123	991.740	12,84
2a maig	301.455	2.458.762	31,84	82.545	1.074.285	13,91

Font. Canal Salut, dades vacunació covid-19

amb aquest vaccí va quedar en suspens (entre el 15 i el 24/03/2021)¹⁷⁻¹⁸ i posteriorment van modificar l'edat dels grups diana (abans de suspendre-la entre els 18 i els 55 anys i després de la suspensió entre els 60-69 anys). L'aturada en la vacunació amb Oxford/AstraZeneca també afectà els col·lectius vulnerables, però posteriorment es va reprendre amb una altra vacuna (taula 5). Aquesta situació va generar algunes disfuncions com, per exemple, que els cossos de seguretat de l'estat destinats a Catalunya (guàrdia civil i policia nacional) tinguessin una cobertura menor que la dels Mossos d'Esquadra. Aquesta situació va arribar al estaments judicials i en data 27/04/2021, el Tribunal Superior de Justícia de Catalunya (TSJC) va dictaminar que aquests professionals s'havien de ser vacunats en la mateixa proporció que els Mossos d'Esquadra en un termini de 10 dies. El vaccí triat va ser Moderna/Lonza¹⁹. La vacunació amb Jonhson & Jonnhson/

Janssen també es va endarrerir¹³⁻¹⁴ a conseqüència de l'aparició de casos de trombosi associada a trombocitopènia als Estats Units²⁰ i que el primer col·lectiu a rebre-la havia estat el grup dels 70-79 anys.

En aquesta segona etapa la campanya va avançar més de pressa ja que la gran quantitat de dosis subministrades va permetre no només arribar a tots els centres d'atenció primària (433 punts) sinó desenvolupar una nova estratègia de 52 punts de vacunació comunitaris (massius) distribuïts pel territori (6 espais grans i 46 d'intermedis) mesura que permet d'arribar a la franja d'edat dels 40-49 anys (taula 5). La vacunació als punts comunitaris és mitjançant sol·licitud prèvia del ciutadà a la plataforma web *vacunacovidssalut.cat* (sol·licitud electrònica).

Pel que fa als professionals farmacèutics d'oficina, la campanya de vacunació va començar l'11/02/2021 amb la vacuna Oxford/AstraZeneca. En data 15/02/2021

Taula 8. Vacunes contra la covid-19 disponibles a Espanya, en data 11/5/2021

Vacuna i mecanisme d'acció	Situació	Nombre dosis (Espanya)	Contracte amb la UE	Nombre de dosis per persona
Pfizer/BioNTech (ARNm)	Autoritzada per l'EMA 23/12/2020	52 milions aprox.	Signat enllaç extern i l'extensió de l'enllaç extern	2 dosis (interval 21 dies)
Moderna/Lonza (ARNm)	Autoritzada per l'EMA 6/01/2021	33 milions aprox.	Signat enllaç extern	2 dosis (interval 28 dies)
Oxford/AstraZeneca (Vector adenovirus)	Autoritzada per l'EMA 29/01/2021	31 milions aprox.	Signat enllaç extern	2 dosis (interval 70-84 dies)
J&J/Janssen (Vector adenovirus)	Autoritzada per l'EMA 11/03/2021	20,8 milions aprox.	Signat enllaç extern	1 dosi
Novavax (Proteïna S)	En rolling review a EMA	-	Negociacions en curs enllaç extern	2 dosis (interval 21 dies)
CureVac (ARNm)	En rolling review a EMA	Per concretar	Signat enllaç extern	2 dosis (interval 28 dies)
Sanofi Pasteur/GSK (Proteïna S)	Assaig clínic fase 2	Per concretar	Signat enllaç extern	2 dosis (interval 28 dies)
Valneva (Virus inactiu)	Assaig clínic fase 3	Per concretar	Negociacions en curs enllaç extern	2 dosis

Font. Ministeri de Sanitat, Govern d'Espanya

Taula 9. Sospita de fallada vacunal segons grup d'edat, en data 30/04/2021²⁶

Grup d'edat	Sospita fallada vacunal	Vacuna completa	%
90	119	80.694	0,15
80	174	309.410	0,06
70	51	142.860	0,04
60	122	65.275	0,19
50	210	79.074	0,27
40	254	72.201	0,35
30	166	50.374	0,33
20	117	43.930	0,27
10	10	3.539	0,28
TOTAL	1.223	847.357	0,14

Taula 10. Re infeccions segons grups d'edat, a data 30/04/2021²⁶

Grup d'edat	Sospita reinfecció	Casos confirmats	%
90	422	16.855	2,50
80	671	33.433	2,01
70	446	38.835	1,15
60	468	54.643	0,86
50	755	85.156	0,89
40	811	100.230	0,81
30	678	78.107	0,87
20	691	72.186	0,96
10	480	69.878	0,69
0	146	36.979	0,39
TOTAL	5.568	586.302	0,95

els vacunats amb una dosi eren un 39% dels professionals i el dia 2/03/2021 ja eren un 55,6% (8.278). La represa de la vacunació va començar el 17/05/2021, amb la vacuna Pfizer/BioNTech per als professionals que no havien rebut cap dosi i el 27/05/2021, amb la vacuna Moderna/Lonza, per als professionals que prèviament havien rebut una dosi.

Etapla 3 Població general (juliol-desembre de 2021)

En aquesta etapa està previst vacunar a tota la població d'entre 16 i 39 anys. L'única vacuna autoritzada en aquest moment per als menors d'edat és la Pfizer/BioNTech (taula 5). És molt possible que abans que acabi l'any la vacunació comenci en altres col·lectius (infants entre 12-16 anys) o que es planifiquin noves dosis per fer front a noves soques del virus.

DISCUSSIÓ

A la figura 1 i a la taula 7 podem veure el ritme de vacunació contra la covid-19, erràtic al principi i amb un increment progressiu a partir de març de 2021. En data 04/04/2021 es va aconseguir la dada significativa d'un milió de persones vacunades amb la primera dosi²¹ i en data 05/05/2021 vam arribar als dos milions de persones vacunades amb una dosi²².

El desenvolupament inicial de la campanya va ser conseqüència dels endarreriments en el subministrament de vacunes que primer van afectar la vacuna Pfizer/BioNTech¹⁵ i després la vacuna Oxford/AstraZeneca fins al punt que la UE va anunciar que no renovaria el contracte amb la companyia farmacèutica ja que no havia subministrat les dosis compromeses, en el període que acabava el juny del 2021²³. L'altra fet destacat va ser l'endarreriment de la vacunació (amb Jonhson & Jonnhson/Janssen)²⁰ i l'aturada momentània de la vacunació (amb Oxford/AstraZeneca)¹⁷⁻¹⁸ per l'aparició de casos de trombosi associats a l'administració. Amb l'arribada d'una gran quantitat de vacunes, el ritme de vacunació va accelerar i obligà a fer canvis organitzatius per administrar les dosis subministrades (habilitar espais comunitaris de vacunació i desenvolupar un sistema informàtic). Però aquest ritme encara pot augmentar més amb la incorporació de noves vacunes de

protecció contra la covid-19 (taula 8) i altres mesures, com per exemple, espaiar les segones dosis (8 setmanes) de Pzifer/BioNTech per obtenir més població protegida amb una dosi. Amb aquesta finalitat s'ha cursat una sol·licitud al govern espanyol perquè autoritzi un estudi observacional²⁴.

La campanya de vacunació contra la covid-19 a Catalunya ha permès començar a controlar aquesta pandèmia. En un estudi de l'àmbit residencial en una població de 28.594 persones en seguiment fins al 5/03/2021, la vacuna Pzifer/BioNTech havia aconseguit disminuir el risc de mort un 98% i el risc d'infecció entre el 88-92%²⁵. En la població general, les cobertures vacunals encara no són elevades, però és evident que l'aparició de la quarta onada ha estat molt menor, i de mica en mica, la pressió hospitalària (nombre d'ingressats per covid-19 tant a planta com a les UCI) ha disminuït. A més, d'acord amb

Quadre 1. Objectius de l'estratègia de vacunació a Catalunya¹¹

1. Establir l'ordre de prioritat dels grups de població a vacunar en la primera fase (primer trimestre).
2. Preparar els aspectes relacionats amb la logística, la distribució i l'administració de les vacunes.
3. Establir les línies prioritàries per fer el seguiment i l'avaluació: cobertura vacunal, seguretat i eficàcia i impacte en l'epidemiologia de la covid-19.
4. Desenvolupar una estratègia de comunicació dirigida al personal sanitari i a la població general que garanteixi una alta cobertura de la vacunació.

Quadre 2. Grups prioritaris de la primera fase de vacunació de la covid-19 a Catalunya¹¹

1. Residents i personal sanitari i sociosanitari que treballa en residències de gent gran i d'atenció a gent gran dependent.
2. Personal de primera línia en l'àmbit sanitari i sociosanitari.
3. Resta de personal sanitari i sociosanitari.
4. Gent gran dependent (persones amb un grau III de dependència, és a dir amb necessitat de mesures de suport intenses) que actualment no estiguin institucionalitzades.

Quadre 3. Etapes de la campanya de vacunació de la covid-19 a Catalunya¹¹

1. Primera etapa. Subministrament inicial i molt limitat de dosis de vacunes.
2. Segona etapa. Increment progressiu del nombre de vacunes, que fa augmentar el nombre de persones vacunades.
3. Tercera etapa. Increment del nombre de dosis i vacunes disponibles per cobrir tots els grups prioritaris.

les primeres dades disponibles, les sospites de fallades vacunals (taula 9) i de reinfeccions (taula 10) són mínimes²⁶.

D'acord amb el ritme actual de vacunació i amb els resultats epidemiològics obtinguts a Catalunya, tot fa pensar que a finals d'estiu aconseguirem la cobertura vacunal del 70% de la població i que obtindrem la immunitat de grup. Tot i així, caldrà fer estudis serològics per comprovar tant l'efectivitat de les vacunes com el temps en què es generen anticossos.

A Catalunya, com a la resta dels països desenvolupats, en poques setmanes la cobertura vacunal serà alta i ja es comença a parlar d'implantar del passaport verd digital (Digital Green Pass) aquest estiu d'una vacunació de la covid-19 per a països de la UE i amb països tercers, no com una mesura sanitària sinó com una mesura econòmica, de reactivació del turisme i dels viatgers de passatgers²⁷. Encara que els països desenvolupats tinguin cobertures vacunals altes per

Encara és aviat per saber totes les repercussions sanitàries de la covid-19. Allò que sí sabem és que es tracta d'una malaltia d'abast mundial, que no desapareixerà i que per controlar-la no només cal vacunar tota la població mundial sinó molt probablement caldrà administrar noves dosis per fer front a les soques noves. ”

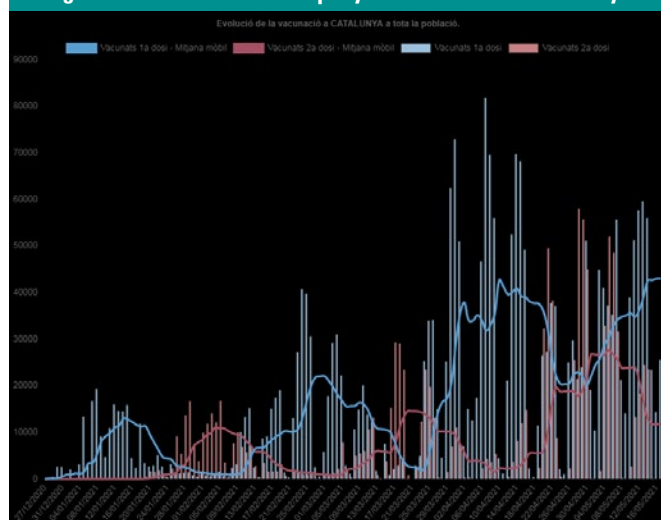
protegir de la covid-19, la lluita contra la pandèmia no està ni molt menys guanyada. No hem d'oblidar que estem davant d'una pandèmia de distribució mundial, motiu pel qual cal vacunar tota la població del planeta i aquest objectiu no s'assolirà el 2021, tot i els esforços del programa COVAX (iniciativa de col·laboració mundial per al desenvolupament de vacunes contra la covid-19 i garantir l'accés equitatiu i just a tots els països del món)²⁸. D'altra banda, també hem de recordar que constantment apareixen noves soques que són potencialment perilloses (alfa, beta, gamma, delta, etc.) que obligaran a posar dosis de recordatori.

A aquesta conclusió han arribat a

hores d'ara els responsables de la vacuna Pfizer/BioNTech després dels estudis serològics sobre l'eficàcia de la campanya de vacunació²⁹.

Encara és massa d'hora per saber quan aconseguirem controlar la pandèmia de covid-19 i encara és aviat per saber totes les repercussions sanitàries de la covid-19. Allò que sí sabem és que es tracta d'una malaltia d'abast mundial, que no desapareixerà i que per controlar-la no només cal vacunar tota la població mundial sinó molt probablement caldrà administrar noves dosis per fer front a les soques noves, tal com fem actualment amb la vacuna de la grip. El repte és enorme, però sempre hem de tenir present que aquesta no serà la darrera pandèmia, així que caldrà preparar-se no només per afrontar les noves pandèmies sinó també per les amenaces que ja tenim a sobre (el canvi climàtic, les resistències microbianes, etc.). En definitiva, cal començar a pensar en construir un món més sostenible o possiblement, en un futur no gaire llunyà, canviarem el nostre model de vida.

Figura 1. Evolució de la campanya de vacunació a Catalunya



Font. Canal Salut. Dades vacunació covid-19

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation report 1. Publicat el 21/01/2020. [Accés el 08/05/2021]. 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 11. Publicat el 21/01/2020. [Accés el 08/05/2021]. Disponible a: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
3. OMS. Allocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. [Accés el 08/05/2021]. Disponible a: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Biocat. Més de 120 assajos clínics en la cursa per la vacuna contra la Covid-19. Publicat el 20/3/2020. [Accés el 08/05/2021]. Disponible a: <https://www.biocat.cat/ca/actualitat/blog/mes-120-assajos-clinics-cursa-vacuna-contra-covid-19>
5. Parrilla Valero F. Similituds i diferències entre la gestió de les pandèmies de la grip espanyola i de la covid-19 a Catalunya. Circ. Farm. 2021;79(1): 24-31
6. DOGC. DECRET LLEI 48/2020, d'1 de desembre, de mesures de caràcter organitzatiu en l'àmbit sanitari, social i de salut pública per fer front a la crisi sanitària provocada per la COVID-19 i de modificació del Decret Llei 30/2020, de 4 d'agost, i del Decret Llei 41/2020, de 10 de novembre. Publicat el 3/12/2020. Núm. 8286.
7. Consell Interterritorial del Ministeri de Sanitat. Estratègia de vacunació front la covid-19 a Espanya. Publicat el 2/12/2020. [Accés el 08/05/2021]. Disponible a: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
8. Canal Salut. Preparats per rebre i administrar les vacunes contra la covid-19. Nota de premsa. Publicat el 4/12/2020. [Accés el 08/05/2021]. Disponible a: <https://web.gencat.cat/ca/actualitat/detall/Preparats-per-rebre-i-administrar-les-vacunes-contra-la-COVID-19>
9. Canal Salut. 500 infermeres vacunaran contra la covid-19 al gener. Nota de premsa. Publicat el 14/12/2020. [Accés el 08/05/2021]. Disponible a: <https://web.gencat.cat/ca/actualitat/detall/500-infermeres-vacunarán-contra-la-COVID-19-al-gener>
10. Canal Salut. Salut ja forma els equips d'infermeria que vacunaran de covid-19 arreu de Catalunya a partir de diumenge. Nota de premsa. Publicat el 21/12/2020. [Accés el 08/05/2021]. Disponible a: <https://canal-salut.gencat.cat/ca/actualitat/noticies/nota-premsa?id=396244>
11. Departament de Salut. Recomanacions de vacunació contra la covid-19. 1a edició. Publicat el 21/12/2020. [Accés a la 7a edició el 08/05/2021]. Disponible a: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/V/vacuna-covid-19/materials/recomanacions-vacunacio-covid-19.pdf
12. Generalitat de Catalunya. Josefa Pérez, de 89 anys, primera persona vacunada contra la covid-19 a Catalunya. Nota de premsa. Publicat el 27/12/2020. [Accés el 08/05/2021]. Disponible a: <https://govern.cat/salaprensa/notes-premsa/391922/josefa-perez-89-anys-primera-persona-vacunada-contra-covid-19-catalunya>
13. Canal Salut. Taula comparativa administració de les vacunes. Publicat el 27/04/2021. [Accés el 12/05/2021]. Disponible a: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/V/vacuna-covid-19/materials/comparativa-vacunes-professionals.pdf
14. Canal Salut. Arriben les 24.000 primeres dosis de la vacuna de Janssen a Catalunya. Nota de premsa. Publicat el 21/04/2020. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/actualitat/noticies/nota-premsa?id=416182>
15. Castro C. España necesita 775.000 vacunas de Pfizer en 15 días sólo para garantizar las segundas dosis a tiempo. Diari digital El Independiente. Publicat el 27/12/2020. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://www.elindependiente.com/vida-sana/salud/2021/01/27/espana-necesita-775-000-vacunas-de-pfizer-en-15-dias-solo-para-garantizar-las-segundas-dosis-a-tiempo/>
16. Canal Salut. Pla de vacunació covid-19 a Catalunya: estat de situació. Roda de premsa. Publicat el 9/3/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/coronavirus-2019-ncov/notes-premsa/>
17. Canal Salut. Salut suspèn preventivament la vacunació amb AstraZeneca. Nota de premsa. Publicat el 15/03/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/actualitat/noticies/nota-premsa?id=409482>
18. Canal Salut. Es reprèn a Catalunya la vacunació contra la COVID-19 amb la vacuna d'AstraZeneca. Nota de premsa. Publicat el 15/03/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/actualitat/noticies/nota-premsa?id=411083>
19. Europapress Catalunya. Cataluña empezará el lunes a vacunar a Guardia Civil y Policía Nacional. Diari digital. Publicat el 29/04/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://www.europapress.es/catalunya/noticia-catalunya-empezara-lunes-vacunar-guardia-civil-policia-nacional-20210429142322.html>
20. Manresa J; Aranda J. Janssen paralitza el llançament de la seva vacuna a Europa. Diari Ara. Publicat el 13/04/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: https://www.ara.cat/internacional/autoritats-sanitarias-nord-americanes-demanen-aturar-vacunacio-janssen-despres-sis-casos-trombes_1_3946369.html
21. Canal Salut. Catalunya arriba al milió de vacunats en primera dosi. Nota de premsa. Publicat el 04/04/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/actualitat/noticies/nota-premsa?id=412822>
22. Canal Salut. Vicepresident Aragonès: "Amb 2 milions de primeres dosis encetem un nou paradigma de gestió de la pandèmia: a més ciència i vacunes, més interacció social" Nota de premsa. Publicat el 05/05/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/actualitat/noticies/nota-premsa?id=419022>
23. Ara. Europa no ha renovat "de moment" el contracte amb AstraZeneca més enllà del juny. Diari digital. Publicat el 09/05/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: https://www.ara.cat/societat/europa-no-renovat-moment-contracte-astrazeneca-mes-enlla-juny_1_3978119.html
24. Canal Salut. Salut proposa que Catalunya endarrereixi la segona dosi fins a les vuit setmanes per fer-ne un estudi observacional. Nota de premsa. Publicat el 27/04/2021. [Accés l'11/05/2021]. Disponible a: <https://canal-salut.gencat.cat/ca/actualitat/noticies/nota-premsa?id=417283>
25. Duran X. La vacuna de Pfizer redueix entre un 88% i un 92% el risc de contagi en residències. Catalunya Informació. Publicat el 13/04/2021. [Accés el 17/05/2021]. Disponible a: <https://www.ccma.cat/324/la-vacuna-de-pfizer-redueix-entre-un-88-i-un-95-el-risc-de-contagi-en-residencias/noticia/3090910/>
26. Canal Salut. Campanya de vacunació de la covid-19. Roda de premsa. Publicat el 4/05/2021. [Accés el 17/05/2021]. Disponible a: <https://govern.cat/govern/docs/2021/05/04/18/50/91357a77-ed0f-436a-8d54-fe7087639d3f.pdf>
27. Betevé. Passaport covid. Com serà el passaport verd sanitari de la UE per viatjar a l'estiu? Article de premsa. Publicat el 15/04/2021. [Accés el 17/05/2021]. Disponible a: <https://beteve.cat/mobilitat/passaport-covid-verd-digital-unio-europea-vacunacio/>
28. OMS. COVAX: col·laboració per un accés equitatiu mundial a les vacunes contra la covid-19. [Accés el 17/05/2021] Disponible a: <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/covax>
29. BBC News. La vacuna contra el covid-19 de Pfizer requerirà una tercera dosi entre 9 y 12 meses después de la primera. Article de premsa. Publicat el 29/04/2021. [Accés el 17/05/2021] Disponible a: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-56935476>

Anàlisis Clíniques

El laboratori clínic en el seguiment de complicacions de pacients amb COVID-19

Xavier Tejedor Ganduxé, Facultatiu Especialista – Laboratori Atenció Continuada. Anàlisis Clíniques i Bioquímica Clínica | Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Gerència Metropolitana Nord | Institut Català de la Salut.

Paraules clau: Proves, laboratori, seguiment, COVID-19, ECA-2.

INTRODUCCIÓ

La presentació clínica de la COVID-19 pot variar des de formes asimptomàtiques o lleus de les vies respiratòries superiors fins a pneumònia vírica greu amb insuficiència respiratòria i mort¹. El veritable repte des de l'inici de la pandèmia s'ha centrat en identificar de forma precoç aquells pacients, diagnosticats de COVID-19, amb un risc elevat de progressió desfavorable per tal de garantir una assignació òptima dels recursos. Per tant, la identificació de factors de risc amb elevat valor predictiu ha estat una prioritat dels sistemes de salut per tal de disposar d'informació precoç de la progressió dels pacients amb COVID-19.

Des de fa ja més d'un any, són diverses les publicacions científiques basades en revisions sistemàtiques dels casos descrits que han posat de relleu alteracions bioquímiques i hematològiques importants observades en aquests pacients, i que han despertat un gran interès fruit de les seves implicacions en el seguiment d'aquesta malaltia. En aquest sentit, s'han identificat diverses proves de laboratori d'utilitat alhora de donar suport en la presa de decisions mèdiques^{2,3,4}. Tan és així que el laboratori clínic, en poc temps, ha hagut de dimensionar i adaptar-se a l'augment de la demanda d'un seguit de proves que han demostrat utilitat en el pronòstic i el seguiment terapèutic d'individus amb COVID-19. (Taula 1)

El seguiment analític d'aquests pacients a partir de mostres de sèrum, plasma o sang total, permet detectar la gravetat de les complicacions causades per la infecció, gràcies a l'ús de magnituds o bio marcadors, específics, sensibles i sovint amb un elevat valor predictiu per detectar o excloure des de lesions cardíques, hepàtiques o renals fins a alteracions de la coagulació o de la immunitat cel·lular; tanmateix la seva monitorització permetrà valorar-ne l'evolució en funció de l'estratègia terapèutica utilitzada. (Figura 1)

FUNCIÓ RENAL

El ronyó es un dels òrgans extra pulmonars més afectats en la infecció per SARS-CoV2. El receptor de l'Enzim Convertidor d'Angiotensina-2 (ECA-2), s'expressa en una gran quantitat de cèl·lules del ronyó, fonamentalment dels túbuls proximals. Com s'ha pogut demostrar, és el receptor cel·lular a través del qual SARS-COV-2 entra en les cèl·lules, cosa que explicaria perquè aquests pacients poden desenvolupar lesió renal aguda (LRA)⁵.

A més de la possible lesió directa del virus, l'afectació renal en pacients amb COVID-19 pot ser produïda per els mediadors inflamatoris, el shock sèptic i la hipovolèmia. La insuficiència renal aguda (IRA) s'explicaria per factors pre renals i renals en el context del fracàs multi orgànic després de l'alliberació massiva en cadena de citoquines coneguda com tempesta per citoquines. Per tant, la monitorització de la funció renal (a través de magnituds clàssiques, com la urea, la creatinina o el filtrat glomerular que permeten avaluar el dany renal) és fonamental en el maneig clínic del pacient infectat. Les proves de funció renal són també d'utilitat alhora de contraindicar el tractament amb alguns fàrmacs de potencial efecte nefrotòxic, com el remdesivir (contraindicat si el filtrat glomerular ≤ 30 mL/min/1.73 m²)⁶.

FUNCIÓ HEPÀTICA

El dany hepàtic podria estar causat directament també per la infecció viral dels hepatòcits. Les cèl·lules epitelials dels conductes biliars també expressen el receptor ECA2 en una concentració 20 vegades superior als hepatòcits cosa que suggereix que la infecció per SARS-CoV-2 també podria causar-ne dany amb augment plasmàtic de gamma-glutamyl transferasa (GGT), bio marcador de lesió de colangiòcits⁷. A més, la inflamació vehiculada per el sistema immunològic (resposta inflamatòria sistèmica), així como la hipòxia associada a la pneumònia, també podrien contribuir a la lesió hepàtica que

pot evolucionar a insuficiència hepàtica en pacients greus⁸.

Les proves de funció hepàtica també son útils alhora de contraindicar tractament amb alguns fàrmacs de potencial efecte hepatotòxic utilitzats contra COVID-19, com tocilizumab (contraindicat si aspartat-aminotransferasa [AST] i/o alanina-aminotransferasa [ALT] presenta valors superiors a 5 vegades l'interval de referència) o remdesivir (contraindicat si AST>5 vegades el límit superior)^{9,10}.

BIO MARCADORS DE RESPOSTA INFLAMATÒRIA

Es recomana estudiar proteïna C- reactiva (PCR), ferritina i Interleucina-6 (IL-6), ja que la seva avaluació conjunta pot ajudar al maneig clínic inicial i en el seguiment del pacient, alertant sobre la progressió a formes greus i crítiques, i proporcionar una base per la formulació d'estratègies terapèutiques¹¹.

En els pacients amb pneumònia severa, el quadre infecció inicial és previ (entre 5 i 9 dies) a un estat d' hiperreactivitat inflamatòria sistèmica vehiculada per un síndrome d'activació macrofàgia (SAM), característic en pacients amb síndrome de distrés respiratori del adult (SDRA). Aquest estat hiperinflamatori es caracteritza per reactants de fase aguda augmentats (PCR i ferritina) i associats a increments exacerbats de citoquines pro inflamatòries com la IL-6 o la IL-1^{12,13}.

Paràmetres de laboratori com una PCR altament elevada i la hiperferritinèmia son essencials per al diagnòstic de SAM i es troben aixecats en molts casos greus de pneumònia per

SARS-CoV-2.

El quadre de SAM està associat a infeccions virals i a d'altres infeccions que no tenen un tropisme especial per els teixits pulmonars. La hiperactivació de les cèl·lules T s'associa amb la hiperplàsia de òrgans limfoides, hepatosplenomegàlia i adenopaties. L'excessiva activitat del sistema mononuclear-fagocític subsegüent es manifesta com hemo fagocitosi de la medul·la òssia i proves de funció hepàtica i perfil lipídic alterades, resultat de la disfunció de las cèl·lules de Kupffer en el fetge.

Els macròfags activats contribueixen també a la coagulació intravascular disseminada (CID). La hiperreactivitat immunitària sembla està més centrada en el parènquima pulmonar i en el teixit limfàtic alveolar bronquial i està associat al desenvolupament de SDRA.¹³

BIO MARCADORS DE SOBREINFECCIÓ BACTERIANA

Els nivells de procalcitonina (PCT) sèrica son típicament normals en pacients amb infeccions virals, mentre que el seu augment gradual probablement reflexa una sobreinfecció bacteriana, cosa que comporta un curs clínic desfavorable. La freqüència dels nivells elevats de PCT (>0,5 µg/L) en pacients amb COVID-19 en el moment de l'ingrés sol ser molt baixa (en torn al 5%). La síntesi d'aquest bio marcador s'inhibeix per interferó gamma (INF-γ), concentració del qual augmenta durant les infeccions virals.

Taula 1. Magnituds bioquímiques, hematològiques i biomarcadors d'utilitat en el seguiments de pacients amb covid-19

Prova de laboratori	Alteracions objectivades en pacients COVID-19 amb progressió no favorable	Significació clínica
Hemograma	Augment leucòcits Augment neutròfils Disminució limfòcits Disminució de plaquetes	Infecció bacteriana Infecció bacteriana Resposta immunològica al virus deficient Consum per coagulopatia
Albúmia	Disminució	Alteració funció hepàtica
Lactat-deshidrogenasa	Augment	Lesió pulmonar i/o dany orgànic generalitzat
Alanina-Aminotransferasa	Augment	Alteració funció hepàtica
Bilirrubina total	Augment	Alteració funció hepàtica
Creatinina	Augment	Alteració funció renal
Urea	Augment	Alteració funció renal
Troponina I	Augment	Lesió cardíaca
Dímer D	Augment	Coagulopatia disseminada
Temps de Protrombina	Augment	Activació coagulació sanguínia
Pro calcitonina	Augment	Infecció bacteriana
Proteïna C Reactiva	Augment	Inflamació / Infecció
Ferritina	Augment	Inflamació greu
Citoquines (Il-6)	Augment	Hiperreactivitat immunitària

Sembla clínicament rellevant indicar la quantificació de PCT en pacients ingressats, ja que pot ser útil per a l'avaluació inicial de co infeccions bacterianes i identificar futures infeccions, així com per monitoritzar la seva progressió a estats més severos (sepsi i shock sèptic)¹⁴.

MARCADORS DE DANY MIOCÀRDIC

La lesió miocàrdica es una afecció comú entre els pacients hospitalitzats per COVID-19 i s'associa a un major risc de mortalitat intra hospitalària. El COVID-19 impacta de manera directa sobre el múscul cardíac, per la qual cosa els pacients amb malaltia cardiovascular (MCV) prèvia presenten predisposició a la infecció per SARS-CoV-2 i a un major risc d'efectes adversos. A més, la infecció per sí mateixa s'associa complicacions cardiovasculars. Els factors de risc que predisposen a l'aparició d'events cardíacs durant el COVID-19 inclouen una edat avançada, malalties cardiovasculars preexistents i una major gravetat en la presentació de la pneumònia. Els elements pels quals es produeixen aquests events inclouen: 1) mecanismes sistèmics, com resposta pro-inflamatòria de les citoquines mediadores de la aterosclerosi (IL-6, IL-7, IL-22, CXCL10) que contribueixen directament a la ruptura de la placa a través de la inflamació local; 2) la inducció de factors pro coagulants; i, 3) canvis hemodinàmics que predisposen a isquèmia i trombosis. A més, el receptor d'ECA2 al qual s'uneix preferentment el SARS-CoV-2, s'expressa en miòcits i cèl·lules endotelials vasculars, presentant almenys una possibilitat potencial de la participació directa del virus a nivell cardíac^{15,16}.

S'han descrit valors elevats de troponina I (TnI) al quart

dia des de l'inici dels símptomes, presentant nivells inferiors els pacients recuperats respecte els morts, en els que es va observar un increment gradual important en el temps transcorregut des de l'inici dels símptomes fins al setè dia, cosa que suggereix que el dany miocàrdic es una complicació freqüent entre els pacients més greus ja que els valors de TnI s'incrementen significativament en pacients amb infecció severa de SARS-CoV2¹⁶.

És doncs raonable la quantificació inicial dels bio marcadors de dany cardíac en la hospitalització per infecció per SARS-CoV-2, així como durant la seva estància, ja que pot ajudar a identificar un subconjunt de pacients amb possible lesió cardíaca i així predir la progressió de COVID-19 cap a un pitjor quadre clínic.

PROVES DE COAGULACIÓ

La sèpsia es una complicació de les malalties infeccioses, sobretot bacterianes, que es pot associar a una activació de la coagulació, caracteritzada per un augment de la generació de trombina i una disminució de les defenses naturals (anti-coagulants) de l'organisme. La trombina es un enzim de la coagulació que converteix el fibrinogen en fibrina, la qual es degradada per un altre sistema de defensa, el sistema fibrinolític, amb formació del dímer D com a producte de degradació. D'aquesta forma, existeix una interacció entre el sistema immune i el sistema de coagulació com a resposta a la infecció per microorganismes per evitar la seva propagació. En aquest context analític de la coagulació, els paràmetres recomanats en la infecció per COVID-19, en ordre d'importància, son: dímer-D, temps de protrombina i recompte de plaquetes.

Figura 1. Alteracions característiques de la progressió i severitat de pacients amb COVID-19

• Seguiment de la resposta pro inflamatòria



COMPTATGE DE LEUCÒCITS, NEUTRÒFILS
PROCALCITONINA, PCR, FERRITINA, IL-6, VSG



COMPTATGE DE LIMFÒCITS, EOSINÒFILS
COMPTAGE DE PLAQUETES

• Seguiment del dany multiorgànic

**ALTERACIÓ
FUNCIÓ RENAL**

• CREATININA
• UREA

**ALTERACIÓ
FUNCIÓ HEPÀTICA**

• AST
• ALT
• GGT
• BILIRUBINA
• LDH

**LESIÓ
CARDÍACA**

• TROPONINA
• CK-MB
• MIOGLOBINA

**ALTERACIÓ
COAGULACIÓ**

• DÍMER D
• TEMPS DE PROTROMBINA

El dímer D, constitueix a més un indicador pronòstic rellevant de mortalitat, amb un augment més freqüent en pacients amb malalties greus prèvies i per tant a una major taxa de mortalitat. Diversos estudis indiquen que nivells superiors a 1000 ng/mL són un factor de risc independent de mal pronòstic, de manera que s'han inclòs en el cribratge de tot pacient amb sospita de COVID-19.

A més, s'ha de monitoritzar el fibrinogen així com la prolongació dels temps de protrombina, encara que siguin alteracions lleugeres i menys freqüents que l'increment del dímer D. La trombocitopènia també constitueix un important indicador de malaltia greu en els pacients amb COVID-19; de fet el recompte de plaquetes es utilitza per sistemes de puntuació, com l'escala de disfunció orgànica múltiple (MODS), la puntuació de fisiologia aguda simplificada (SAPS-II) i el sistema de classificació fisiològica de malalties agudes i cròniques (APACHE II) utilitzades en les Unitats de Cures Intensives¹⁷⁻¹⁸.

RECOMPTE CEL·LULAR

La limfopènia, es una de las anomalies més freqüents detectades, presentant-se en el 85% dels pacients infectats per COVID-19, amb una proporció encara major en les formes greus en comparació amb pacients recupe-

rats. Aquestes dades suggereixen que existeix un estat d'immunodeficiència cel·lular en aquests pacients. La limfopènia cursa amb un descens dels limfòcits T CD4+ i CD8+, així como amb una disminució de la producció d'IFN-gamma per part dels limfòcits T CD4¹⁹.

CONCLUSIONS

La medicina de laboratori continua sent el nucli principal en qualsevol raonament diagnòstic i en el control i seguiment de moltes patologies, i en el cas de la COVID-19 no n'ha estat una excepció. El paper essencial del laboratori clínic mai ha estat tan visible com en la crisi actual ja que ha esdevingut un pilar fonamental en la resposta a la COVID-19, no només mitjançant la ràpida adaptació alhora de proporcionar proves moleculars i serològiques per al diagnòstic d'una infecció aguda o passada, sinó també en la gestió i estratificació del risc dels pacients mitjançant el seguiment de magnituds bioquímiques, hematològiques així com de biomarcadors d'inflamació i de dany multiorgànic. Amb tot, és indiscutible el valor de la medicina de laboratori en la salut pública que s'ha posat de manifest en aquesta pandèmia i que de ben segur continuarà avançant en la millora del rendiment de les proves que ofereix.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto de Salud Carlos III. COVID-19 in Spain. 2020. <https://cncovid.isciii.es/covid19> [Google Scholar]
2. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, et al. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(6):441–447. [Taylor & Francis Online], [Web of Science ®], [Google Scholar]
3. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, et al. IFCC Taskforce on COVID-19. IFCC interim guidelines on biochemical/hematological monitoring of COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):2009–2016. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
4. Kavsak PA, de Wit K, Worster A. Emerging key laboratory tests for patients with COVID-19. *Clin Biochem*. 2020;81:13–14. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
5. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67:698–705.
6. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97:829–838.
7. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Infect* 2020;80:388–93.
8. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428–30.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020;323:1061–9.
11. Henry BM, de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1021–8.
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4.
13. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248. [Epub ahead of print].
14. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;505:190–1.
15. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001. [Epub ahead of print].
16. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail* 2020; S1071-9164(20)30357-2.
17. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2013656. [Epub ahead of print].
18. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2013656. [Epub ahead of print].
19. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020. doi: 10.1002/ajh.25829. [Epub ahead of print].

Alimentació i nutrició

Atenció farmacèutica i consell alimentari a la persona gran. Polimedicació, interaccions, problemes relacionats amb els medicaments

Glòria Arbonés Vilà, llicenciada en Farmàcia, màster en Nutrició i Dietètica, Vocalia d'Alimentació i Nutrició COFB Barcelona.

M. Assumpció Roset i Elias, doctora en Farmàcia, llicenciada en Ciències Biològiques, Vocalia d'Alimentació i Nutrició COFB Barcelona.

Anna Ramírez, llicenciada en Farmàcia.

Paraules clau: Envel·liment; Polimedicació; Interaccions; Consell alimentari..

INTRODUCCIÓ

Estem assistint a un fenomen que defineix les persones grans del segle XXI: l'envel·liment. Tant si és activa i saludable com si resulta vulnerable i fràgil, la gent gran hauria de tenir un lloc d'excel·lència en la societat actual, però, malauradament, aquest grup de població ha estat un dels més perjudicats per la pandèmia i mereix tota la nostra atenció.

El col·lectiu de persones grans ha tingut un creixement demogràfic important en les societats occidentals i un augment considerable en els índex d'esperança de vida. Aquest increment ha generat unes necessitats que la societat ha d'afrontar ja que representa la quarta part de la població dels països desenvolupats, una proporció que augmentarà progressivament en els anys vinents. Aquest creixement ha invertit la piràmide poblacional i ha tingut un impacte social sense precedents. Es calcula que aviat, l'esperança de vida de les persones grans serà de 90 anys.

La vellesa produeix canvis nutricionals importants: les necessitats energètiques baixen i augmenten les proteïnes, però com que no hi ha un pla alimentari únic per al conjunt, les recomanacions nutricionals són difícils d'aplicar atesa la diferent capacitat d'utilització dels nutrients de les persones grans. Els objectius de l'Agenda 2030 tenen com a eix essencial l'accés a una alimentació sana, nutritiva i suficient per a tothom.

L'allargament de la vida comporta un augment de les malalties cròniques, sovint amb polimedicació. A Catalunya, l'any 2019, el 55% de les persones més grans de 65 anys havien rebut prescripcions de cinc o més medicaments i el 23% de les més grans de 80 anys en tenien més de 10¹. La

vulnerabilitat i també la polimedicació són característiques que acostumen a anar associades a l'envel·liment.

Amb referència als medicaments, sabem que en principi representen un benefici per a la salut, però també sabem que poden provocar **prescripcions excessives i automedicacions**.

Les causes d'aquesta prescripció excessiva poden ser diverses: origen diferent sense que hi hagi una història clínica comuna, efecte de prescripció en cascada per combatre efectes secundaris de medicaments ja prescrits. Deficiències en el diagnòstic degudes a modificacions pròpies del procés d'envel·liment i en la manifestació d'algunes patologies. Dèficits en el seguiment farmacoterapèutic en la possible diversitat de punts d'atenció com farmàcies sense història unificada. També dèficits en els resultats terapèutics esperats a causa de la manca de adherència al tractament, etc.

En general, les persones grans estan polimedicades condició que si no s'ajusta a necessitats objectivables, les pot fer ser més vulnerables o, si més no, fer que se'n sentin. L'automedicació de les persones grans, i més en època de pandèmia pot estar influïda per les dificultats objectives o subjectives d'accedir als serveis de salut i també als dèficits d'informació o de comprensió de com, quan i amb què s'han de prendre els medicaments.

La polimedicació afavoreix la possibilitat d'interaccions entre fàrmacs, però no únicament. També hi poden haver interaccions entre aliment i medicament tant per potenciar-ne l'acció com per disminuir-la. També interaccions amb els nutrients que, tot i que no sempre tenen repercussions a nivell

clínic, les poden tenir sobre l'estat nutricional. Un bon estat nutricional és bàsic per a la salut, també en l'edat avançada. L'alimentació de la gent gran hi té per tant el seu paper i cal vincular-la a l'estat de salut.

La polimedicació pot fer pensar la persona que és vulnerable i fràgil. De fet, és el mal ús del medicament que provoca això. És important seguir pautes correctes de diagnòstic, tractament i seguiment, amb una atenció centrada en la persona (ACP) i una visió global.

El conveni de col·laboració entre el Servei Català de la Salut i el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, signat el 09/02/2021, pot contribuir a desenvolupar projectes per millorar la salut de les persones grans. Recordem que els projectes en què es concreta el conveni estan relacionats amb tres àmbits d'actuació: promoció de la salut i prevenció de la malaltia, accessibilitat i coordinació assistencial, atenció i seguiment farmacoterapèutic a pacients amb malalties cròniques.

OBJECTIUS

- Facilitar una visió general que afavoreixi l'actuació eficient tant del consell alimentari com del seguiment farmacoterapèutic a la persona gran.
- Facilitar una anàlisi global de l'atenció a la persona gran.
- Aportar dades objectives que puguin contribuir al coneixement dels medicaments amb més consum entre les persones grans.

MÈTODE

- Recerca bibliogràfica i exposició de factors de l'envelliment que poden influir en els diferents passos de l'alliberació, l'absorció, la distribució, el metabolisme i l'excreció (AADME) dels fàrmacs i també dels nutrients.
- Realitat del consum de medicaments en les persones grans des de l'òptica d'una possible polimedicació, comptant amb l'anàlisi dels factors d'envelliment que poden influir en els diferents passos de l'AADME. Valoració de les possibles conseqüències amb exemples en fàrmacs de més consum entre les persones grans.
- Revisió de la influència de l'alimentació en la polimedicació tal com ho direm més endavant.

RESULTATS

- **De l'estudi bibliogràfic.** De manera resumida i esquemàtica, destaquem el següent:

1. L'accessibilitat a l'aliment i al nutrient pot quedar minvada per diferents factors de l'envelliment com ara la disminució o l'alteració dels sentits del gust i de l'olfacte, també la sequedat de boca, amb repercussió sobre l'apetència. La disminució de la motilitat intestinal pot provocar sensació de sacietat, també amb influència negativa en l'apetència. Hi ha fàrmacs de prescripció freqüent en la persona gran que poden accentuar aquests factors. La farmàcia comunitària té recursos per pal·liar aquets efectes mitjançant el consell alimentari i d'altres². També la polimedicació pot dificultar l'**adherència** al tractament, amb la consegüent minva de l'**accessibilitat** al fàrmac. Els sistemes de dosificació personalitzats (SPD) afavoreixen l'adherència.

2. En el procés de l'envelliment hi ha **modificacions morfològiques, fisiològiques i metabòliques** que poden afectar tant l'accessibilitat a l'aliment i nutrient com la farmacocinètica del fàrmac i la possibilitat d'interaccions i risc de toxicitat (3), (4). Les taules 1 i 2 en mostren exemples. Segons el cas, és important fer el seguiment farmacoterapèutic tenint en compte aquests factors.

3. Les **interaccions** sobre l'acció farmacològica del medicament poden estar produïdes per algun component actiu de l'aliment que en potencia l'efecte (acció agonista) o el fa disminuir (acció antagonista).

Exemples. L'**alcohol**, que interacciona principalment amb els fàrmacs que actuen sobre el SNC. Pot potenciar els efectes depressors (fàrmacs antidepressius, analgèsics, opiacis, etc.) o bé antagonitzar-lo com és el cas d'alguns fàrmacs estimulants. La **cafeïna**, per l'efecte estimulant, pot potenciar l'acció dels fàrmacs estimulants i antagonitzar els sedants.

És important no oblidar aquests efectes a l'hora d'aconsellar com prendre la medicació d'acord amb els hàbits particular a usuaris i també de les persones grans.

4. En la població d'edat avançada és freqüent trobar **desnutrició**. El risc augmenta en època de pandèmia per mor de l'aïllament i les conseqüències que té. En la desnutrició hi ha una disminució de l'albumina plasmàtica, punt d'unió de fàrmacs per aconseguir-ne la distribució. Hi ha un augment de la porció lliure de fàrmac i, en conseqüència, del risc de toxicitat. Aspecte a considerar

especialment en el cas de fàrmacs de marge terapèutic estret, per exemple, warfarina, digoxina i alguns hipoglucèmians orals.

5. Canvis de la dieta que poden afectar el metabolisme i l'eliminació dels fàrmacs. Exemple: àpats amb un contingut elevat de greixos (llet i derivats, oli vegetal o carn greixosa) poden estimular la secreció de sals biliars i incrementar la captació intestinal de fàrmacs lipòfils⁵.

El dèficit d'aportació de proteïnes (cas de dietes hipoproteïques o estats de malnutrició), simultani a una ingesta pobra d'hidrats de carboni (per exemple en les dietes cetocèniques), pot provocar un increment del catabolisme que provoqui una disminució de la quantitat i l'activitat dels enzims responsables de la metabolització de fàrmacs^{6,7}.

La dieta acidificant (aliments d'origen animal, excepte làctics i derivats incloent-hi cereals) augmenta la reabsorció renal de fàrmacs àcids i l'eliminació dels bàsics^{6,7}.
Veure taula 3

La dieta alcalinitzant (llet i derivats i aliments d'origen vegetal, excepte els cereals) afavoreix la reabsorció de fàrmacs bàsics i l'eliminació dels àcids^{6,7}. Veure Taula 3

6. La polimediació fa augmentar la possibilitat d'interaccions entre fàrmacs, fàrmacs i nutrients, nutrients i fàrmacs i fàrmacs i estat nutricional.

Encara hi ha, però, un altre tipus de problemes relacionats amb els medicaments (PRM). Ens referim a aquells que repercuteixen en els hàbits de vida de la persona gran (horaris dels àpats, horaris de diferents activitats, descans nocturn, etc.) i que poden provocar una disminució en la qualitat de vida. Aquests efectes s'han de reduir al màxim i es pot fer si partim de l'atenció centrada en la persona.

També, les persones grans poden tenir la sensació que la polimediació és senyal d'un augment de vulnerabilitat i fragilitat. Aquesta sensació pot induir a una disminució de l'activitat física i de les relacions socials, a la disminució del descans nocturn i l'apetència pels aliments. És molt important detectar, fer assessorament, proporcionar consell alimentari i seguiment farmacoterapèutic a la farmàcia comunitària.

Cal constatar que **de l'estudi de fàrmacs més consumits** entre la població d'edat avançada se'n desprèn el gran

consum d'analgèsics amb l'AAS, paracetamol, ibuprofèn i metamizole entre els més usats. En part aquest consum està justificat per l'elevada prevalença de patologies que provoquen dolor en la vellesa.

En aquest cas, les **preguntes** serien: el dolor està sempre ben **diagnosticat**? En la **prescripció i la dispensació**, tenim sempre en compte les possibles variacions degudes al procés d'envelliment en un panorama de polimediació? En la pràctica de l'atenció a les persones grans, es tenen sempre en compte les activitats de **prevenció** que poden incidir en la disminució del patiment de dolor present o futur?

Algunes **respostes**, segons la bibliografia, podrien ser les següents^{8,9,10}.

El dolor pot estar infradiagnosticat per motius diversos. Per exemple, la creença de moltes persones afectades, dels cuidadors i fins i tot dels professionals, que és "normal" tenir dolor en la vellesa. També la dificultat del diagnòstic segons quines són les circumstàncies psicofísiques i socials del pacient. Les dites circumstàncies també poden dificultar l'aplicació de les escales d'avaluació del dolor. Recordem que el diagnòstic és essencial per a una correcta aplicació de les mesures terapèutiques que no han de ser únicament farmacològiques.

Hi ha pocs assajos clínics de fàrmacs fets en la població anciana. Freqüentment s'extrapolen resultats d'estudis en la població adulta. Això implica la necessitat de més vigilància, de seguiment dels resultats i dels possibles efectes secundaris i interaccions.

Recordem també que hi ha diferents tipus o classes de dolor que, segons l'origen, pot requerir un tractament curatiu diferent, no només pal·liatiu. La sensibilitat al dolor no és igual en totes les persones. Pot provocar trastorns importants en l'activitat física, en les relacions socials, en el descans nocturn i en les ganes de menjar amb risc de desnutrició. La polimediació pot afavorir aquests trastorns.

Hi ha una prevalença important del dolor d'origen en el sistema musculoesquelètic provocat per fractures, fragilitat, osteoporosi, artritis i artrosi. El professional farmacèutic té eines d'informació i de formació en el camp de la prevenció. Moltes estan incloses en el **consell alimentari**, per exemple, com fer una alimentació equilibrada i evitar el sobrepès i l'obesitat, amb aportació de les IDR de calci i vit. D. També

amb l'ajuda per aconseguir un bon equilibri corporal per a una deambulació segura i amb estris ergonòmics.

En el cas de dolor neuropàtic, recordar la importància d'una aportació correcta de la vit. B12. Efectes secundaris d'alguns fàrmacs poden alterar la disponibilitat d'aquesta vitamina, per exemple, la metformina pot reduir-ne l'absorció per inhibició competitiva de la captació a través d'un mecanisme calciodependent.

Veiem l'aplicació d'alguns dels conceptes esquematitzats aquí sobre alguns dels fàrmacs de més consum en la persona gran.

ÀCID ACETILSALICÍLIC (AAS)

Amb referència a la forma de dispensació. Les presentacions de 500 mg i 20 unitats per envàs, són de prescripció no obligatòria, aquest fet incrementa la necessitat del seguiment de l'atenció farmacèutica, principalment en persones lèbils polimedicades.

Absorció. En l'administració per via oral, s'aconsella fer-ho juntament amb aliments per disminuir la irritació sobre la mucosa gàstrica. Això provoca un retard de l'absorció sense afectació de la biodisponibilitat. La demora en la resposta pot induir el pacient a incrementar la dosi o a fer una variació de la pauta recomanada. Cal informació concreta i comprensible.

Distribució. Unió a proteïna plasmàtica, principalment a l'albumina. Recordar que en el procés d'envelliment hi ha disminució de l'albumina plasmàtica que es pot accentuar en cas de desnutrició. Augment de la part lliure de fàrmac i risc de toxicitat.

Metabolisme. Per hidròlisi, l'AAS es converteix ràpidament en el principal metabòlit, l'àcid salicílic. Aquest procés comença en el pas per la mucosa intestinal, però té lloc principalment en el fetge.

Excreció. La cinètica d'eliminació és dosiddependent a causa de la capacitat limitada dels enzims hepàtics. El procés és via renal.

Finalment, és important repassar alguns exemples d'**Interaccions**.

L'AAS pot augmentar l'eliminació del **ferro** nutrient. S'aconsella seguiment en el cas de persones deficitàries.

- La ingesta simultània d'AAS i **begudes alcohòliques** augmenta el risc d'efectes gastrolesius i d'hemorràgies

digestives. Aquest efecte també creix en el cas d'administració conjunta amb **corticoides**.

-L'administració conjunta amb **diürètics** pot provocar una disminució de la síntesi de prostaglandines renals i de la filtració glomerular. Fallada renal aguda, especialment en persones amb deshidratació. Recordem que la deshidratació és freqüent en l'edat avançada. S'aconsella assegurar una hidratació correcta i fer monitoratge, si cal, la funció renal en començar el tractament.

-L'administració conjunta amb medicaments **antagonistes de l'angiotensina II** o **inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (ECA)**, produeix un efecte sinèrgic en la reducció de la filtració glomerular que pot ocasionar una fallada renal aguda en pacients ancians deshidratats. S'aconsella una hidratació correcta. A més, l'associació pot reduir l'efecte antihipertensiu d'aquests fàrmacs per la inhibició de les prostaglandines amb efecte vasodilatador. Fenomen que també pot passar amb els antihipertensius **betablocadors**. S'aconsella seguiment de l'HTA.

Taula 1. Alguns canvis fisiològics en el procés d'envelliment que poden afectar l'objectiu d'aliments i medicaments

Part de l'organisme	Modificació	Efecte
Ap. gastrointestinal	Disminució i alteració de la secreció	Possible alteració de l'absorció, temps de trànsit i biodisponibilitat
	Menor flux sanguini	
	Motilitat disminuïda i absorció alterada	
Fetge	Disminució de la massa, del flux sanguini, dels enzims hepàtics i de la síntesi proteica	Augment de la biodisponibilitat. Risc de toxicitat d'alguns fàrmacs
Ronyó	Disminució del flux sanguini i de la funció renal.	Disminució/alteració de l'eliminació que, en alguns casos, pot requerir ajust de la dosi del fàrmac
Sistema nerviós	Disminució del flux sanguini, de neurotransmissors i del nombre de receptors opioïdes. Atrofia neuronal.	Disminució del control al dolor i augment de la sensibilitat davant d'estímuls nociceptius. Resposta alterada, etc.
Corporals	Augment de la massa grassa.	Augment del volum de la distribució de fàrmacs lipòfils.
	Disminució de l'aigua corporal.	Augment de la concentració de fàrmacs Alteració de l'inici de l'efecte del fàrmac i de l'eliminació. Possible risc d'augment d'efectes secundaris.

Font: Bibliografia (9)

- L'administració concomitant d'**insulina** o **sulfonilurees** augmenta l'efecte hipoglucemiant degut al desplaçament dels receptors de la proteïna plasmàtica. S'aconsella controlar el risc d'hipoglucèmia, més si pensem que en la vellesa hi ha una tendència a la pèrdua de la simptomatologia corresponent.
- L'administració simultània amb **trombolítics o antiagregants plaquetaris** fa augmentar el risc d'hemorràgia. S'aconsella evitar aquesta simultaneïtat.
- L'administració conjunta amb **antiàcids** pot augmentar l'excreció renal dels salicilats, per alcalinització de l'orina.
- L'administració conjunta amb **àcid valproic** pot provocar una disminució de la unió a les proteïnes plasmàtiques i una inhibició del metabolisme de l'àcid.
- L'increment dels nivells plasmàtics de la **digoxina** per disminució de l'excreció renal. Risc de toxicitat. No se'n

recomana l'administració simultània.

- L'administració conjunta amb **uricosúrics** (probenecid i sulfinpirazona) pot provocar disminució de l'efecte i, a més, disminuir l'excreció d'AAS amb nivells plasmàtics més elevats (risc de toxicitat).

PARACETAMOL

En referència a la forma de dispensació. Les presentacions d'1 g. i més de 10 unitats requereixen prescripció, les altres són de prescripció no obligatòria, fet que incrementa la necessitat de seguiment de l'atenció farmacèutica, principalment en persones làbils polimedicades.

En línies generals és important tenir en ment els processos següents,

Absorció. Ràpida per via oral. En general, els aliments poden produir un retard de l'absorció sense afectar la biodisponibilitat.

Distribució. El grau d'unió a les proteïnes plasmàtiques és d'aproximadament, un 10%. Pel fet de ser un fàrmac hidròfil el volum de distribució disminueix amb l'edat.

Metabolisme. Té lloc principalment en el fetge (90-95%). Les dosis elevades poden saturar els mecanismes habituals de metabolització hepàtica i induir a que s'utilitzin vies metabòliques alternatives amb producció de metabòlits hepatotòxics i possiblement nefrotòxics, per esgotament del glutatí.

El risc de toxicitat amb una dosi terapèutica pot augmentar en les persones grans, en les que tenen una patologia hepàtica prèvia, en les que prenen alcohol habitualment, en les que prenen fàrmacs inductors dels enzims hepàtics i en la desnutrició.

Eliminació. La principal via és la urinària, en forma de conjugat de l'àcid glucurònic i, en menor mesura, amb l'àcid sulfúric i la cisteïna. La vida mitjana d'eliminació pot augmentar en la persona d'edat avançada fràgil.

Finalment, és important refrescar alguns exemples

Taula 2. Algunes interaccions farmacocinètiques entre aliments i medicaments en les persones grans

Incidència en AADME	Mecanisme	Efecte	Exemples
Absorció del f*	Formació complexos o precipitats insolubles	Pèrdua per femta de part del f* i/o n**	Fibra insoluble d'aliments/complements amb Ca, lovastatina, àc. valproic...
	Degradació f* per canvi ph gàstric	Possible disminució biodisponibilitat del f*	F* làbils en mitjà àcid i aliments en general
	Augment de la solubilitat del f*	Possible augment de l'absorció	Alguns antipsicòtics i aliments en general o quantitats moderades d'alcohol
Distribució del f*	Disminució albúmina plasmàtica	Augment porció f* lliure. Risc toxicitat	F* marge terapèutic reduït
Metabolització del f*	Inducció enzims sistema microsòmic hepàtic (SMH)	Disminució duració efecte f*, risc ineficàcia	Tabac i clozapina, haloperidol, olanzapina, alprazolam, hipnòtics. Alcohol i paracetamol. Suc aranja i carbamazepina entre d'altres
	Inhibició SMH	Efecte f* més sostingut, aparent sobre dosificació	Inhibidors IMAO (antidepressius, antiparkinsonians) i aliments rics en amines biògenes. Múltiples suc aranja
Eliminació del f*	Dieta acidificant	Afavoreix eliminació f* de caràcter bàsic i la reabsorció dels de caràcter àcid	
	Dieta alcalinitzant	A la inversa cas anterior	

*fàrmac. **nutrient.
Font: Bibliografia (4)

Taula 3. Aliments que acidifiquen o que basifiquen el ph urinari

Aliments acidificants	Aliments basificants
Carn	Llet i derivats
Peix i marisc	Verdura i llegum
Ous	Fruita seca
Cereals i derivats	Fruita

Font: Bibliografia (6,7)

d'Interaccions

- En general, tal com hem dit, els **aliments** poden retardar l'absorció per via oral.
- La **cafeïna** dels aliments (dosis baixes) pot potenciar l'efecte analgèsic.
- La **ingesta aguda d'alcohol**, pot incrementar la biodisponibilitat del paracetamol per un mecanisme de inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4. Tipus d'interacció farmacocinètica. S'aconsella evitar beure alcohol durant el tractament.
- La **ingesta crònica d'alcohol** pot provocar una disminució de la biodisponibilitat, però també una potenciació d'efectes hepatotòxics del paracetamol per inducció de l'enzim P450 isoforma 3A4. Es recomana evitar beure alcohol i seguiment del risc d'hepatotoxicitat durant el tractament, si cal.
- L'administració conjunta amb **metoclopramida i domperidona** augmenta l'absorció del paracetamol en el budell prim, per l'efecte d'aquells fàrmacs sobre el buidat gàstric.
- L'administració conjunta amb **resines d'intercanvi iònic** (colestiramina), pot fer disminuir l'absorció del paracetamol amb possible inhibició de l'efecte per fixació en l'intestí.
- També hem de pensar que el **paracetamol** té una possible interacció amb els **anticoagulants orals** (acenocumarol, warfarina), per inhibició de la síntesi hepàtica de factors de coagulació. Tot i que es considera que és l'alternativa dels salicilats en les persones amb tractament amb anticoagulants, s'aconsella que les dosis i la duració del tractament amb paracetamol siguin com més reduïts millor i

seguiment dels factors de coagulació.

- El **propranolol** pot augmentar els nivells plasmàtics del paracetamol per possible inhibició del metabolisme hepàtic.
- El **paracetamol** pot disminuir l'efecte dels **diürètics de nansa** en disminuir l'excreció renal de prostaglandines i l'activitat de la renina plasmàtica.
- Els fàrmacs **anticonvulsivants** (fenitoïna, fenobarbital, metilfenobarbital) poden disminuir la biodisponibilitat del paracetamol i potenciar el risc d'hepatotoxicitat degut a la inducció del metabolisme hepàtic.
- El **paracetamol** s'utilitza com a analgèsic i també com coanalgèsic juntament amb fàrmacs opioides. En aquest cas, potencia l'analgèsia i possibilita disminuir efectes secundaris no esperats.

CONCLUSIONS

Els fàrmacs no només poden interactuar entre ells sinó que hi ha interaccions entre aliments i medicaments, tant per potenciar accions com per fer-les disminuir.

En la necessitat d'una alimentació equilibrada (acompanyada d'activitat física), el confinament produït per la pandèmia ha dificultat l'accés a l'alimentació de les persones grans. Això també s'ha de tenir en compte a l'hora d'estudiar les interaccions comentades per donar una resposta global al tema.

L'atenció centrada en la persona (ACP) en el consell farmacèutic, ha de ser una baula essencial en el seguiment.

Els farmacèutics necessiten disposar d'una recerca bibliogràfica rigorosa dels fàrmacs de més consum entre les persones grans.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Leston Vázquez, N. Villén Romero, A. Troncoso Mariño. Reptes en la prescripció de medicaments: El sobretractament. BIT. Vol. 31, núm. 7, 2020.
2. Roset M. A. Arbonés G. L'Atenció Farmacèutica a les persones grans: El consell alimentari durant i després de la pandèmia Covid-19. Cir. Farm., 2020, vol. 78, núm. 3, p 65-69.
3. S. González. Interacciones alimentos- medicamentos: aspectos generales. Revisión bibliográfica. UOC. 2º semestre 2019. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>).
4. Arbonés G., Bosch J., Bretón I., García A., García P., Rivero M., Vidal M. C^a. Les recomanacions de l'Acadèmia. Interaccions aliments-medicaments en la població geriàtrica. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 2017.
5. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. Drugs 2002; 62:1481-1502.
6. Burke LM, Hawley JA, Wong SH, Jeukendrup AE. Carbohydrates for training and competition. J Sports Sci 2011;29: S17-S27.
7. Holway FE, Spriet LL. Sport-specific nutrition: Practical strategies for team sports. J Sports Sci 2011;29(S1): S115-S125.
8. González-Roldán AM., Terrasa JL., Sitges C., Vander Meulen M., Anton F., Montoya P. Dolor: El envejecimiento provoca cambios en las estructuras cerebrales. Front Aging Neurosci. 2020; 12: 116.
9. M. P. Sáez López, N. Sánchez Hernández, S. Jiménez Mola, N. Alonso García y J. A. Valverde García. Tratamiento del dolor en el anciano: analgésicos no opioides. Rev. Soc. Esp. Dolor. Vol. 23, nº 1. Feb. 2016.
10. A. Javier de Andrés, B. Juan Pablo Acuña, S. Alicia Olivares. Dolor en el paciente de la tercera edad. DOI: 10. 1016 /SO 716-8640 (14) 70089-6.

Dermofarmàcia i productes sanitaris

Manifestacions mucocutànies de la COVID-19

Eulalia Mateu Martínez, llicenciada en Farmàcia, Cosmetics Marketing & Business development advisor.

Paraules clau: Covid19; lesions cutànies; efluvitelògen; glossitis; longcovid.

MANIFESTACIONS CUTÀNIES

ASOCIADES A LA COVID-19

Des que va començar la infecció per SARS-CoV-2 en humans, les lesions cutànies en pacients amb diagnòstic positiu de COVID-19 o compatible s'han considerat manifestacions potencials de la malaltia.

Un estudi multicèntric fet del 3 al 16 d'abril 2020 en diferents hospitals d'Espanya, va fer servir un mètode de consens basat en l'observació a cegues de quatre dermatòlegs per sistematitzar les lesions de la pell dels pacients i definir cinc patrons clínics de manifestacions cutànies que apareixien en diferents estadis de la malaltia, eren independents un de l'altre i podien tenir valor pronòstic de la gravetat¹. Aquests patrons són:

LESIONS VESICULOSES

Afectaven aproximadament el 9% de la mostra de 375 pacients. Surten els primers dies de la infecció i en alguns casos fins i tot abans.

Són petites vesícules monomorfes que evolucionen a crostes, però a diferència de la varicel·la estan totes en el mateix estadi. Afecten majoritàriament el tronc, però també les extremitats dels pacients adults. S'associen a una gravetat intermèdia de la infecció per COVID-19.¹ Podrien ser útils com a marcadors de la malaltia.¹



Lessió vesicular. Font: Galván C et al¹

LESIONS MÀCULOPAPULOSES

Van resultar el patró més majoritari amb afectació del 47 % dels pacients de la mostra i van aparèixer a partir de les primeres setmanes.

Aspecte de màcules i pàpules eritematoses que apareixen al tronc i les extremitats de pacients adults. Acompanyen la clínica respiratòria per la COVID-19 i s'associen a una malaltia més greu.¹



Lessió maculo-papular. Font: Galván C et al¹

LESIONS URTICARIFORMES

Observades en un 19% de la mostra de pacients a partir de les primeres setmanes de la infecció.

Són lesions urticarials acompanyades de símptomes com coïssor, predominants en el tronc però també disperses. Associades a malaltia greu per COVID-19.¹



Lessió urticarial. Font: Galván C et al¹

LESIONS LIVEDONECRÒTIQUES

Són poc comunes, afecten el 6% de la mostra i van associades a pacients greus ingressats diverses setmanes.

Són lesions isquèmiques en livedo *reticularis* i en plaques purpúriques en zones acrals (extremitats) que poden desenvolupar àrees de necrosi i suggereixen una vasculopatia oclusiva.² Es van observar en pacients d'edat avançada, associades a malaltia molt greu, amb un 10% de mortalitat.¹



Lesió livedoide. Font : Droesch C et al²

LESIONS ACRALS/PERNIÒTIQUES

Afectaven el 19% dels pacients de la mostra, lleus o asimptomàtics. Tenen un inici tardà.

Són lesions acrals. El quadre clínic comprèn dos subtipus: 1) lesions purpúriques eritematoses en dits de mans i peus, amb edema, similars als penellons (perniosi comuna) però a diferència d'aquests van aparèixer en un període de temps càlid¹ i 2) lesions purpúriques maculars o papulars de forma arrodonida en palmells, plantes o talons³.

Es van presentar soles o en combinació, principalment en nens i joves i s'associen a una malaltia lleu o asimptomàtica¹⁻⁴.



Lesió acral perniòtica. Font : Romaní J, Baselga E et al³



Lesions acrals arrodonides. Font : Romaní J, Baselga E et al³

Podrien ser útils com a indicadors epidemiològics de la infecció.¹

Un registre internacional dut a terme per l'AAD i la *International League of Dermatological Societies* (ILDS), amb 716 casos de 31 països, del 8 d'abril al 17 maig del 2020, va produir una classificació de les lesions cutànies de la COVID-19 i de la gravetat que tenen, pràcticament idèntica.⁵

Nombrosos autors han donat suport als cinc patrons clínics definits per Galván et al.⁶⁻⁷ i postulen que unes lesions cutànies tan heterogènies probablement són el reflex de diferents vies patogèniques, amb implicació variable de la infecció vírica, del procés inflamatori i de les complicacions vasculars o sistèmiques de la malaltia.⁶

Sobre la base de les hipòtesis fisiopatològiques que expliquen les diverses manifestacions de la COVID-19, altres investigadors proposen subclassificar les manifestacions cutànies en: 1) basades en un efecte citopàtic directe del virus, com les lesions vesiculars, màculopapulars i urticariformes i 2) les secundàries a l'expressió incontrolada de citocines, és a dir, les lesions acrals/perniòtiques i les lesions livedo-necròtiques.⁸

MANIFESTACIONS CAPIL·LARS RELACIONADES AMB LA COVID-19

Als cabells també s'han observat senyals relacionats amb el SARS-CoV-2, com l'**efluvi telògen post-covid**.⁹

L'efluvi telògen és una caiguda massiva de cabells — més de 100 al dia — a conseqüència d'una alteració del cicle capil·lar amb un pas abrupte de la fase anàgena a la fase telògena en què més del 25% dels cabells en-

tren en fase telògena¹⁰ a causa de l'estrès, determinats fàrmacs, alteracions metabòliques o nutricionals, infeccions i estats febrils¹⁰⁻¹¹. Acostuma a haver-hi remissió abans de 6 mesos.

L'**eflivi telògen post-covid** és una caiguda intensa de cabells que és postula deguda a l'estrès físic o emocional produït per la infecció del SARS-CoV-2 que es produeix dos o tres mesos després de passada la infecció² i afortunadament es resol espontàniament. Probablement, el desencadenant d'aquest eflivi telògen és l'alliberament d'una tempesta de citocines proinflamatòries en el context de la infecció¹¹.

A la farmàcia, el primer que podem fer és tranquil·litzar el pacient, explicar-li com es resol la patologia i aconsellar tècniques per alleujar l'estrès, l'ús de xampú neutre i nutricosmètics tals com aminoàcids sulfurats i vitamina B6¹¹.

Investigacions anteriors sobre l'**alopecia androgènica (AGA)** van buscar una possible relació entre andrògens i formes greus de COVID 19¹².

De fet, diferents estudis epidemiològics han revelat una diferència estadísticament significativa de formes greus de COVID-19 en dones adultes (42%) que en homes adults (58%)¹²⁻¹³.

Una explicació podria ser que per infectar els pneumòcits del pulmó, el SARS-CoV-2 primer necessita l'adherència a la proteïna TMPRSS2 (proteasa transmembrana de serina 2) present en l'hoste, i l'expressió d'aquesta proteïna va associada a un increment de la expressió del receptor androgènic (AR).⁷⁻¹²⁻¹³

A continuació, la proteïna TMPRSS2 alimenta l'ACE2 (enzim convertidor d'angiotensina 2), receptor cel·lular expressat per les cèl·lules pulmonars entre altres i aquest s'uneix a la proteïna S (Spike) del virus per permetre l'entrada a l'hoste. S'ha observat que la ACE2 disminueix l'activitat quan hi ha un descens d'hormones androgèniques.⁷⁻¹²⁻¹³

Un estudi preliminar observacional fet a tres hospitals de Madrid entre el 23 de març i el 12 d'abril del 2020, va avaluar la prevalença d'AGA —diagnosticada clínicament per dermatòlegs entre 175 pacients hospitalitzats per COVID-19 greu— i van veure que un 67% d'aquests

pacients presentaven AGA clínicament rellevant. En el cas dels homes la freqüència d'AGA era del 79% i en les dones de 42%.¹⁴

La hipòtesi que plantegen els investigadors és que els subjectes amb una activitat androgènica elevada (com la de les persones amb AGA) podrien estar predisposats a infeccions més greus de la COVID-19.¹²

ALTERACIONS DE LA CAVITAT ORAL VINCULADES A LA COVID-19

Com dèiem, les cèl·lules amb ACE2 poden ser hostes per al virus SARS-CoV-2 i causar reaccions inflamatòries en els òrgans i teixits on estan com és el cas de la mucosa lingual i les glàndules salivals.¹⁵

Així, doncs, la infecció per COVID-19 pot contribuir a diverses alteracions de la mucosa oral.¹⁵

Un estudi transversal fet a Madrid entre el 10 i el 25 d'abril del 2020, amb 666 pacients amb COVID-19, va observar que 78 (un 25,7%) presentaven una o més alteracions en la cavitat oral com **papil·litis lingual transitòria** (inflamació de les papil·les gustatives) (11,5%), **glositis amb indentacions laterals** (6,6%), **estomatitis aftosa** (6,9%), **glositis amb pegats irregulars** també anomenada "llengua geogràfica" perquè les lesions li donen l'aparença d'un mapa (3,9%) i **mucositis** (3,9%).¹⁶



Glositis. Font: Nuno-Gonzalez et al ¹⁶

Tot i que les manifestacions muco-cutànies de la COVID-19 no són les que van preocupar més al principi de la pandèmia, són indicadors de la gravetat de la malaltia.



SÍMPTOMES DERMATOLÒGICS EN COVID PERSISTENT/ LONG COVID

El 9 de setembre del 2020, l'OMS publicava una actualització en què reconeixia la existència d'efectes de llarga durada després d'una infecció per SARS-CoV-2.¹⁷ Encara que no hi ha una defini-

ció normativa acceptada universalment, la Covid persistent o *Long Covid* (CP/LC) és un complex simptomàtic multiorgànic que afecta pacients que han passat la COVID-19 i després de la fase aguda de la malaltia, transcorregudes entre quatre i 12 setmanes encara mantenen la

simptomatologia que persisteix en el temps.¹⁷ Es calcula que la incidència està al voltant del 10% dels infectats.¹⁷

Entre la variada simptomatologia de la CP/LC trobem també manifestacions dermatològiques i entre les més freqüents tenim: caiguda de cabells, urticària, lesions màculopapuloses i acrals/perniòtiques, entre altres.⁴⁻¹⁷

La major part d'aquestes patologies cutànies es resolten al cap de poques setmanes, però l'eflúvi telògen pot persistir fins a 6 mesos¹¹ i les lesions perniòtiques poden allargar-se més de 60 dies.⁴⁻¹⁷

CONCLUSIONS

Tot i que les manifestacions muco-cutànies de la COVID-19 no són les que van preocupar més al principi de la pandèmia, saber quines són aquestes manifestacions resulta molt útil perquè, com hem vist, són indicadors de la gravetat de la malaltia. Les lesions acrals/perniòtiques poden actuar fins i tot com a indicadors epidemiològics de la infecció per SARS-CoV-2 i afectar pacients lleus o asimptomàtics.

BIBLIOGRAFIA

- Galván Casas C, Català A et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *BJD* 2020;183:71-77
- Droesch C. et al. Livelloid and purpuric skin eruptions associated with coagulopathy in severe COVID-19. *JAMA DERMATOLOGY*. 2020;156 (9):1-3
- Romani J, Baselga E, Mitjà O. et al. Lesiones pernióticas y acrales en España durante el confinamiento por COVID: análisis retrospectivo de 12 casos. *ACTAS Dermo-sifiliográficas*. 2020;111 (5):426-429
- McMahon D, Gallman A, Hruza G et al. Long Covid in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration *THE LANCET Infectious Diseases*. 2021; 21(3):313-314
- Freeman E. et al. Spectrum of COVID-19-associated dermatological manifestations: An International registry of 716 patients from 31 countries. *JAAD*. 2020; 83(4):1118-1129
- Carrascosa JM. et al. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *ACTAS Dermo-sifiliográficas*. 2020;111 (9):734-742
- Mirza F. et al. Dermatological manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *IJD*. 2021;60:418-450
- Gonzalez Gonzalez F. et al. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. *ACTAS Dermo-sifiliográficas*. 2021;112:314-321
- Dr. Sergio Vaño Galván. Madrid. (actualitzat 13 febrer 2021). COVID.19 y alopecia. (aproximadament 5 pantalles). Disponible a : <https://www.sergiovano.com/covid-19-alopacia.html>
- Moreno-Arrones O.M. et al. SARS-CoV-2 induced telogen effluvium: a multicentric study. *J EADV* .2021;35(3):e181-e183
- Rizzetto G. et al. Telogen effluvium related to post severe SARS-CoV-2 infection: clinical aspects and our management experience. *Dermatologic Therapy*. 2021; 34 (1):e14547
- Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain-A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *JCD*. 2020;19(7):1545-1547
- Goren A, McCoy J, Wambier CG, Vaño-Galván S et al. What does androgenetic alopecia have to do with COVID-19? An insight into a potential new therapy. *Dermatologic Therapy*. 2020;33 (4):e13365
- Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J et al. Androgenic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: the "Gabin sign". *JAAD*. 2020; 83 (2): 680-682
- Amorim dos Santos J. et al. Oral mucosal lesions in COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations ? *IJD*. 2020;97:326-328
- Nuno-Gonzalez A. Et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *BJD*. 2021;184 (1):184-185
- Armenteros L, Rodriguez Ledo M P. Guía clínica para la atención al paciente long Covid/ Covid persistente. SEMG i LongCovidACTS. 2021. Disponible a : https://www.semg.es/images/2021Documentos/GUIA_CLINICA_COVID-Persistente_20210501_versionfinal.pdf
- Greenhaig T, Knight M et al. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m326 .Disponible a : <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>

Plantes medicinals

Andrografis (*Andrographis Paniculata*) una planta interessant en afeccions del tracte respiratori

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

Paraules clau: *Andrographis paniculata*; andrografòlid; refredats; reforç immunitari.

De la família de les acantàcies, *Andrographis paniculata* és una planta originària del sud-est asiàtic (Indonèsia, Índia, Sri Lanka, Xina i Tailàndia...) les fulles de la qual s'utilitzen amb finalitats medicinals. Encara que l'ús a Europa és relativament recent, les fulles (i també en alguns casos les parts aèries) s'han utilitzat de forma ancestral en la medicina tradicional índia (Aïurveda), en la tradicional xinesa i d'altres països asiàtics, per tractar infeccions del tracte respiratori superior i de la gola, entre altres.

Es tracta d'una planta herbàcia, erecta, que arriba una alçada d'entre 30 i 100 cm, amb tiges quadrangulars de color verd fosc, solcs longitudinals i ales en els

Els usos més estesos són per abaixar la febre i alleujar els símptomes del refredat comú, mal de coll, tos amb esputs i altres problemes respiratoris de les vies altes.

”

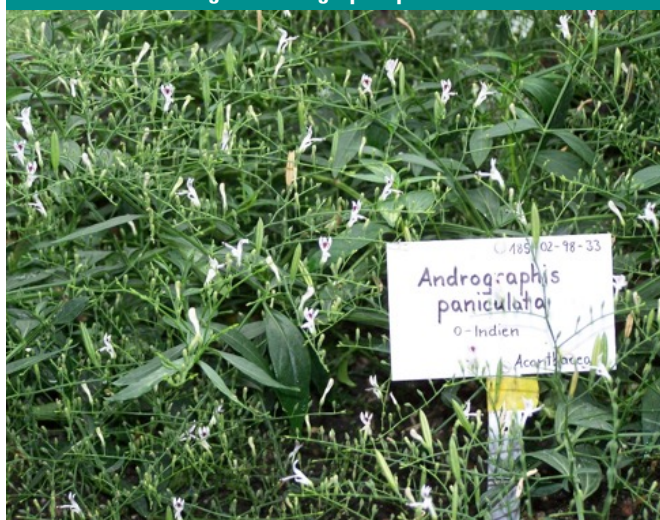
angles de les parts joves, lleugerament engrandits en els nusos i d'un diàmetre aproximat de 2 a 6 mm. Les fulles són glabres, lanceolades, amb àpex agut pinnat i marge complet, d'entre 2 i 12 cm de llarg i d'1 a 3 cm d'ample. Les flors, que creixen en forma de raïms axil·lars, són blanques i petites, amb taques de color rosa porpra en els pètals. Fruits en càpsula amb llavors oblongues de color marró groguenc. Flo-

reix i fructifica de desembre a abril.¹

USOS TRADICIONALS I UNA MICA D'HISTÒRIA

Tradicionalment, segons els països i les regions, s'ha fet servir per a un espectre ampli de malalties. Els usos més estesos són per abaixar la febre i alleujar

Imatge 1. *Andrographis paniculata*.



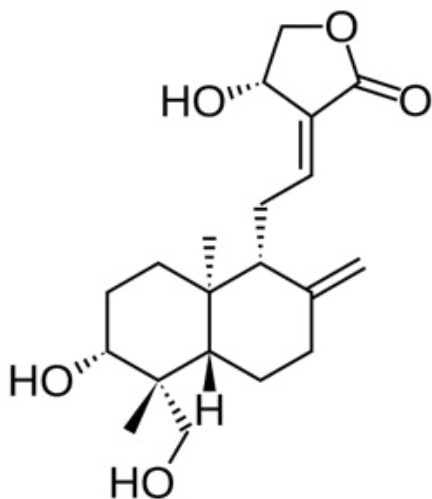
Imatge d'I, Muritatis, CC BY-SA 3.0
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2425040>

Taula1. Principals usos etnomedicinals d'*Andrographis paniculata*. Adaptat de Hossain et al. 2014¹

País	Usos tradicionals
Índia (medicina tradicional i aïurveda)	Febre, malalties hepàtiques, fetge tòrpida, vitiligen (aïurveda). Diabetis, disenteria, enteritis, helmintiasi, herpes, úlcera pèptica, infeccions cutànies (ús tòpic), picades de serps (ús tòpic)
Xina	Febre. Refredat comú, tos amb esput espès, laringitis, faringitis, faringolaringitis, amigdalitis, otitis, pneumònia, infeccions respiratòries. Galteres. Inflamació. Diarrea, disenteria, detoxicant, eliminació de toxines del cos. Cremades, èczema, llagues, picades de serp. Carboncle. Altres.
Tailàndia (medicina tradicional thai)	Febre, refredat comú, diarrea no infecciosa
Japó i Escandinàvia	Febre, refredat comú

els símptomes del refredat comú, mal de coll, tos amb esputs i altres problemes respiratoris de les vies altes. No obstant això, té usos etnomedicinals tan variats com diarrea, disenteria, tònic hepàtic, desintoxicant o en ús tòpic el tractament d'eczemes i escabiosi, entre altres molts¹.

Figura 1. Andrografòlid.



Imatge de Fvasconcellos 18:01, 5 January 2008 (UTC). Treball propi, domini públic, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3343662>

COMPOSICIÓ QUÍMICA

Els constituents principals són lactones diterpèniques (lliures i en formes glicosídiques) que inclouen andrografòlid, desoxiandrografòlid, 11,12-didehidro-14-desoxiandrografòlid, neoandrografòlid, andrografisida, desoxiandrografisida i andropanòsid^{2,3}. La monografia de l'OMS indica que la droga vegetal (pols de fulla seca) no ha de contenir menys del 6% del total de lactones diterpèniques calculat com a andrografòlid³.

ACTIVITATS ESTUDIADAES

En estudis farmacològics, l'andrografòlid, principal lactona diterpènica, ha mostrat múltiples activitats que en justifiquen l'ús: antiinflamatòria⁴, immunostimulant⁵ antial·lèrgica, antiagregant plaquetària, antibacteriana, antiviral, antitumoral, antimalària i hepatoprotectora.⁶

Assaigs duts a terme amb un extracte hidroalcohòlic d'*Andrographis paniculata* i amb andrografòlid van observar que tots dos indueixen de forma sig-

nificativa l'estimulació d'anticossos i una resposta d'hipersensibilitat de tipus retardat als glòbuls rojos d'ovella en ratolins. Al mateix temps, els constituents actius d'andrografis, han demostrat que són capaços d'inhibir la resposta inflamatòria mediada pel factor activador de plaquetes, de reduir l'expressió de proteïnes proinflamatòries com la ciclooxygenasa-2 i tenir efectes analgèsics i antipirètics comparables el paracetamol.⁷

En una monografia, l'OMS recull com a usos ratificats per la clínica, la prevenció i el tractament simptomàtic de les afeccions de les vies respiratòries altes com el refredat comú i la sinusitis no complicada⁸, la bronquitis i la faringoamigdalitis⁶.

ANDROGRAFIS EN EL TRACTAMENT DELS REFREDATS

Un estudi clínic aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, del 2010 d'un total de 223 pacients amb infeccions no complicades del tracte respiratori superior als quals van administrar un extracte de fulles d'*Andrographis paniculata* o placebo, va mostrar que en ambdós grups, les mitjanes de puntuacions de tots els símptomes eren les previstes, és dir una tendència decreixent des del dia 1 fins al dia 3, però del dia 3 al dia 5 la majoria de símptomes del grup tractat amb placebo van romandre sense canvis (tos, mal de cap i mal d'orella) o es van agreujar (mal de coll i trastorns del son), mentre que en el grup tractat amb *Andrographis* tots els símptomes van mostrar tendència decreixent. A partir dels resultats, la conclusió va ser que la comparació de l'eficàcia general de l'extracte d'*Andrographis* pel que fa al placebo va ser significativa ($p \leq 0.05$) amb 2.1 vegades (52.7%) superior que el placebo (Saxena et al. 2010) (9). Aquest estudi va confirmar els resultats d'altres estudis anteriors, com el descrit usant una escala analògica visual (VAS) per avaluar l'efectivitat d'un extracte de *Andrographis paniculata* (SHA-10) en la reducció dels símptomes del refredat comú (Cáceres et al 1999) (2). Aquest estudi va mostrar que l'administració d'SH-10, a partir del segon dia, produïa una disminució significativa en comparació

al grup control en els símptomes de mal de cap, cansament, insomni, mal de coll i secreció nasal i a partir del quart dia en tots els símptomes (incloent-hi flegma, freqüència i intensitat de tos), de manera que els autors conclouen que l'extracte de *Andrographis paniculata* va tenir un grau d'efectivitat elevat en la reducció de la prevalença i la intensitat dels símptomes de refredat comú (sense complicacions) a partir del segon dia de tractament, sense que s'observessin o reportessin efectes adversos. Aquest i altres estudis amb resultats similars han estat recollits en diferents revisions (Kligler et al 2006; Hu XY et al. 2017)^{10, 11}

Andrografis com a reforç immunitari. Pel que fa a la prevenció, un estudi aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, va avaluar el possible efecte preventiu contra els refredats d'un determinat extracte sec d'*Andrographis paniculata* (conegut com a Kan Jang) (Cáceres et al 1997)¹². L'estudi es va fer en una escola rural en època hivernal. Els alumnes van ser dividits en dos grups, dels quals el grup 1 (n = 54) va rebre dos comprimits de *Kan Jang* per dia i el grup 2 (n = 53), dos comprimits d'un placebo (P) per dia, tres mesos. Els individus van ser avaluats setmanalment per un metge que va diagnosticar la presència o l'absència de refredat comú durant els tres mesos. L'anàlisi de l'aparició de refredats va revelar que, tot i que l'administració de l'extracte d'andrografis després del primer mes no va produir cap diferència significativa amb relació a placebo, després del tercer mes d'ingesta en el grup tractat amb andrografis hi va haver una disminució significativa de la incidència de refredats en comparació al grup placebo. La taxa d'incidència de refredats entre els estudiants tractats amb *Kan Jang* va ser del 30% (16/54) en comparació amb el 62% (33/53) dels del

En estudis propis, una combinació fixa amb eleuterococ ha mostrat reduir els símptomes i la durada del refredat, de la sinusitis i dels signes del mal de gola, contribuint a una recuperació més ràpida i reduint el risc de complicacions en la grip, en tots els casos amb una tolerància molt bona.



grup placebo. Per aquest motiu els autors conclouen que el risc relatiu de contraure un refredat va ser 2,1 vegades menor per al grup tractat (1,32-3,33, interval de confiança de l'95%). L'efecte protector atribuïble

a l'extracte d'*Andrographis paniculata* va ser del 33%, de manera que els resultats suggereixen que té un efecte preventiu contra el refredat comú durant el període d'hivern (Cáceres et al 1997)¹².

També s'han publicat diversos assaigs clínics aleatoritzats, doble cec, controlats amb placebo, per investigar l'efecte d'una combinació fixa i patentada (Kan Jang Plus®), composta d'un extracte d'*Andrographis paniculata* i un extracte d'eleuterococ, en el tractament d'infeccions no complicades del tracte respiratori superior que han demostrat que la combinació millora signifi-

cativament els símptomes individuals de mal de cap, símptomes nasals i de coll a més del malestar general i també alleuja els símptomes inflamatoris de la sinusitis (Gabrielian et al, 2002; Melchior et al. 2000)^{8,13}. Aquesta mateixa combinació s'ha estudiat en pacients amb símptomes de grip davant de l'antiviral amantadina i s'ha vist que contribueix a una recuperació més ràpida i redueix el risc de complicacions posteriors a més de ser ben tolerada pels pacients (Kulichenko et al. 2003)¹⁴.

ÚLTIMES REFERÈNCIES

L'informe del CSIC d'octubre del 2020 "Una visió global de la pandèmia COVID-19", en l'apartat de "Projectes en la temàtica TRACTAMENT que desenvolupa el CSIC. Noves teràpies" (15), hi consta un projecte de tractament amb andrografòlid que defineix com a *compost d'origen natural immunomodulador amb efecte inhibidor d'IL6, d'especial interès en pacients amb factors de risc per desenvolupar*

hipercitoquinèmia. Es tracta del projecte TRANCOR (tractament amb andrografòlid de la resposta immune en la infecció per coronavirus SARS-CoV-2) que duu a terme l'Institut de Tecnologia Química (ITQ), centre mixt del CSIC i la Universitat Politècnica de València i que lidera l'investigador de l'CSIC Pablo Botella Asunción¹⁶.

SEGURETAT

No s'han descrit efectes tòxics dels preparats a les dosis utilitzades habitualment. A causa del seu intens sabor amarg, dosis elevades d'andrografis poden causar molèsties gàstriques. Pot potenciar l'efecte de la isoniazida i a dosis altes pot retardar l'eliminació de la teofil·lina.

No es va observar interrupció de la gestació, reabsorció fetal o disminució del nombre de cries vives en rates prenyades després de l'administració intragàs-

trica d'un extracte de les parts aèries a 2 g/kg de pes corporal els primers 9 dies de gestació. No obstant això, a falta de dades en humans no se n'aconsella l'ús en embaràs, lactància ni en infants.

CONCLUSIÓ

En diferents investigacions, *Andrographis paniculata* ha mostrat efectes beneficiosos en la prevenció i el tractament coadjuvant d'infeccions no complicades del tracte respiratori superior com el refredat. En estudis propis, una combinació fixa amb eleuterococ ha mostrat reduir els símptomes i la durada del refredat, de la sinusitis i dels signes del mal de gola, contribuir a una recuperació més ràpida i reduir el risc de complicacions en la grip, en tots els casos amb una tolerància molt bona. Serien desitjables, però, més estudis amb un nombre més elevat de pacients i de més llarg termini.

BIBLIOGRAFIA

- Hossain MS, Urbi Z, Sule A, Hafizur Rahman KM. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: a review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014:274905. doi: 10.1155/2014/274905. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25950015; PMCID: PMC4408759.
- Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Sandberg F, Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. *Phytomedicine*. 1999. Vol. 6(4), pp. 217–223.
- World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 2. Geneva: OMS, 2004. *Herba Andrographidis*.
- Madav, S. S. K., Tandan, J. Lal., Tripathi, H. C.: Anti-inflammatory activity of andrographolide. *Filoterapia*. LXVII(5): 452–458, 1996.
- Puri, A., Saxena, R., Saxena, R. P., Saxena, K. C., Srivastava, V., Tandon, J. S.: Immunostimulant agents from *Andrographis paniculata*. *J. Nat. Prod.* 56: 995–999, 1993.
- Monografía de *Andrographis* [Internet]. *fitoterapia.net*. 2021 Disponible a: www.fitoterapia.net.
- Gaur P, Sharma S, Pandey S, Bhattacharya S, Kant S. Pharmacological and Clinical Effects of *Andrographis paniculata*. *Int. J. Life. Sci. Scienti. Res.* Volume 04. Issue 04. DOI:10.21276/ijlsr.2018.4.4.6
- Gabrielian ES1, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Pannossian AG, Wikman G, Wagner H. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine*. 2002 Oct;9(7):589-97
- Saxena RC, Singh R, Kumar P, Yadav SC, Negi MPS, Saxena VS, Joshua AJ, Vijayabalaji V, Goudar KS, Venkateshwarlu K, Amit A (2010) A randomized double blind placebo controlled clinical evaluation of extract of *Andrographis paniculata* (KalmCold (TM)) in patients with uncomplicated upper respiratory tract infection. *Phytomedicine* 17: 178-185
- Kligler B, Ulbricht C, Basch E, Kirkwood CD, Abrams TR, Miranda M, Singh Khalsa KP, Giles M, Boon H, Woods J. *Andrographis paniculata* for the treatment of upper respiratory infection: a systematic review by the natural standard research collaboration. *Explore (NY)*. 2006 Jan;2(1):25-9. doi:10.1016/j.explore.2005.08.008
- Hu XY, Wu RH, Logue M, et al. *Andrographis paniculata* (Chuān Xīn Lián) for symptomatic relief of acute respiratory tract infections in adults and children: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *PLoS One*. 2018 Nov 14;13(11):e0207713]. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181780. Published 2017 Aug 4. doi:10.1371/journal.pone.0181780
- Cáceres DD1, Hancke JL, Burgos RA, Wikman GK. Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract. A Pilot double blind trial. *Phytomedicine*. 1997 Jun;4(2):101-4. doi: 10.1016/S0944-7113(97)80051-7
- 1Melchior J1, Spasov AA, Ostrovskij OV, Bulanov AE, Wikman G. Double-blind, placebo-controlled pilot and phase III study of activity of standardized *Andrographis paniculata* Herba Nees extract fixed combination (Kan jang) in the treatment of uncomplicated upper-respiratory tract infection. *Phytomedicine*. 2000 Oct;7(5):341-50.
- Kulichenko LL1, Kireyeva LV, Malyshkina EN, Wikman G. A randomized, controlled study of Kan Jang versus amantadine in the treatment of influenza in Volgograd. *J Herb Pharmacother*. 2003;3(1):77-93
- 1Abellán García, A., Aceituno Nieto, P., Allende, A., de Andrés, A. et al. Una visión global de la pandemia covid-19: qué sabemos y qué estamos investigando desde el CSIC. Informe elaborado desde la Plataforma Temática Interdisciplinar Salud Global / Global Health del CSIC. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (España) – Octubre, 2020
- <https://www.iata.csic.es/es/noticias/el-csic-impulsa-cuatro-proyectos-de-cientificos-valencianos-para-hacer-frente-al-impacto>

FARMACÈUTICS INNOVADORS

Una col·laboració de

SCHF

SOCIETAT CATALANA D'HISTÒRIA DE LA FARMÀCIA

ANTONIO SUBIRÀ MARQUET

(CADIS, 1861— BARCELONA, 1929)

El personatge

Germà de Pablo Subirà i Marquet, destacat oftalmòleg del seu temps, tots dos nascuts a la ciutat de Cadis, fills de Gabriel Subirà, aviàt es va traslladar a la ciutat de Barcelona on és casaria amb Blanca Calza i tindria tres fills. Una insuficiència renal causada per l'atropellament d'un tramvia a Barcelona va causar-li la mort.



El farmacèutic

Estudià Farmàcia a Barcelona, es va especialitzar en Botànica i es va doctorar l'any 1898 després de presentar la tesi doctoral "Concepte sobre l'organització de la cèl·lula vegetal". En el curs 1899-1900 va ser redactor i professor encarregat de l'assignatura de Matèria Farmacèutica Vegetal de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona i va obrir establiment propi al passeig de Sant Joan de la ciutat comtal.

Fou professor i catedràtic de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, redactor del *Butlletí Farmacèutic* i membre de l'Acadèmia d'Invençions de París, dels concursos científics d'Itàlia i condecorat amb la Creu d'Humbert I d'Itàlia, president del comitè científic de la Fira de Barcelona, vicepresident del consell d'administració d'aquesta i president del jurat del Concurs Nacional Farmacèutic.

La innovació

Va crear diverses patents per a la indústria farmacèutica. Coneixedor dels treballs d'Elie Metchnikov, va desenvolupar una de les seves fórmules més destacades, *Agerasia*, un producte que tenia per objectiu allargar la vida de les persones per la via de millorar la salut intestinal, fet que després va ser clau perquè creés la fórmula que utilitzaria l'empresa Danone per fabricar de manera industrial els seus iogurts.

L'altra fórmula destacada que va fer-lo mereixedor de multitud de premis tant a escala nacional com internacional va ser el *Momificador Subirà*. Aquest producte feia possible momificar cossos sense haver d'injectar cap mena de substància pel sistema intravenós ja que l'aplicació era local i a més deixava un perfum suau que evitava la mala olor que desprenen els cadàvers o els productes desinfectants. Va destacar també en l'estudi de les propietats físiques i químiques de l'aigua.

Per saber-ne més.

<http://josepmariasubira.blogspot.com/2016/08/dr-antonio-subira-i-marquet-un-tributo.html>

Josep M. Subirà, diplomad en Infermeria



JUAN NACLE HERRERA

(BENAMOCARRA, 1865 – GRANADA, 1942)

El personatge

Nascut en el si d'una família modesta, de jove net va anar a estudiar a Màlaga on va començar a treballar com a mosso en una farmàcia. Després va passar a Granada per cursar la llicenciatura de Farmàcia. No es va casar mai.

El farmacèutic

Va cursar els estudis de la llicenciatura mentre treballava de forma brillant com a practicant de la Beneficència Provincial. Més tard, fou farmacèutic de l'Hospital Principal de San Juan de Dios. Nacle va tenir una gran vocació per la Farmàcia i un interès espacial per la Botànica i la Química. Fou premi extraordinari i l'any 1891 es doctorà.

Interessat per la docència, exercí com a ajudant de classes pràctiques (1891) i auxiliar a la Facultat de Granada (1892) i, finalment, com a catedràtic de Química Orgànica (1917-1935). També va dirigir el Laboratori Químic Municipal de Granada (1904).

La seva vocació el portà a obrir una oficina de farmàcia amb laboratori annex des de la qual desenvolupà una notable tasca professional i assistencial. Preparà diferents productes químics, sèrums i vacunes, va fer anàlisis i investigacions ("índice opsónico"). Després de mort, la propietat de la farmàcia passà al seu nebot Juan Nacle Zorrilla.

La innovació

El 1896 fou comissionat pel Ministeri de la Guerra per fer estudis i assessorar en el procés de fabricació de pólvora (que anomenava "*fuego volante*"). Aleshores es preparava a El Fargue (Granada) i ell va millorar-ne la qualitat i elaborà l'anomenada pólvora sense fum. Per preparar-la calia treballar amb èter sulfúric aleshores importat d'Alemanya ja que a El Fargue la producció d'aquest producte era molt reduïda. Per això va muntar una fàbrica a Atarfe amb l'ajuda de C. Larios (fabricant de sulfúric i nítric) i de la Sociedad Cerrillo y Cia.

Els seus coneixements sobre aquesta matèria li permeteren impartir una conferència sobre els avenços de la guerra química a la Universitat de Granada (1929) amb el títol "Importancia y valor de la química en el ejército, la paz y en guerra", que en aquell moment va tenir un gran impacte.

També es va interessar per la Química Biològica i va crear un laboratori d'aquesta disciplina a la Facultat per fer recerques relacionades amb la síntesi, les dosis i la farmacologia d'alcaloides i glucòsids. També s'interessà per les aigües de Granada i la qualitat higiènica i sanitària que tenien.

El seu gran interès per la ciència va quedar demostrat en diversos treballs com "Estudio agrológico de la Vega de Granada" (1895), "El furfural en las sustancias alimenticias" (1911), "Ptomainas y leucomainas. Estudio sistemático" (1893) o "Memoria de estudios prácticos en las pólvoras sin humo" en col·laboració amb la Junta Facultativa de Artilleria.

Per saber-ne més.

Valverde López, J.L, Pilar Arrebola Nacle, P. (1979). Historia de una farmacia y de su fundador. Juan Nacle Herrera, Edit. Universidad de Granada

Josep Boatella, , farmacèutic. Professor jubilat de la UB